RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Lantus SoloStar 100 unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni ml contiene 100 unità di insulina glargine (equivalenti a 3,64 mg). Ogni penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 unità. L'insulina glargine è prodotta con la tecnica del DNA ricombinante in *Escherichia coli*. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA
• Soluzione iniettabile.
• Soluzione limpida ed incolore.
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche Trattamento di adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età con diabete mellito, quando sia necessario un trattamento insulinico.
4.2 Posologia e modo di somministrazione - Posologia Lantus contiene insulina glargine, un analogo dell'insulina, e ha una durata d'azione prolungata. Lantus deve essere somministrato una volta al giorno, a qualsiasi ora del giorno ma sempre alla stessa ora ogni giorno. Il regime posologico di Lantus (dose e tempi della somministrazione) deve essere adattato individualmente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, Lantus può essere somministrato insieme a farmaci antidiabetici attivi per via orale. La potenza di questo medicinale è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo a Lantus e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina (Vedere paragrafo 5.1).
Popolazione anziana (≥ 65 anni) Negli anziani, il deterioramento progressivo della funzione renale può causare una diminuzione costante della domanda di insulina.
Insufficienza renale In pazienti affetti da insufficienza renale la richiesta di insulina può diminuire a causa della ridotta eliminazione insulinica.
Insufficienza epatica È possibile che in pazienti affetti da insufficienza epatica la richiesta di insulina diminuisca a causa della capacità ridotta di gluconeogenesi e del ridotto metabolismo insulinico.
Popolazione pediatrica L'efficacia e la sicurezza di Lantus sono state dimostrate negli adolescenti e nei bambini al di sopra dei 6 anni di età. Nei bambini, l'efficacia e la sicurezza di Lantus sono state dimostrate solo quando somministrato alla sera. A causa della limitata esperienza sull'efficacia e la sicurezza di Lantus nei bambini al di sotto dei 6 anni di età, Lantus deve essere usato in questa fascia d'età solo sotto attento controllo medico.
Passaggio da altre insuline a Lantus Quando si sostituisce un regime terapeutico a base di insulina ad azione intermedia o prolungata con un regime con Lantus, può essere richiesto un cambiamento della dose di insulina basale e deve essere adattato il trattamento antidiabetico concomitante (la dose ed i tempi della somministrazione addizionale di insulina umana regolare o analoghi dell'insulina ad azione rapida o la dose dei farmaci antidiabetici orali). Per ridurre il rischio di ipoglicemia notturna e mattutina, i pazienti che cambieranno il loro regime insulinico basale da insulina NPH due volte al giorno a Lantus una volta al giorno dovranno ridurre la loro dose giornaliera di insulina basale del 20-30 % durante le prime settimane di trattamento. Durante le prime settimane la diminuzione dovrebbe, almeno in parte, essere compensata da un incremento di insulina prima dei pasti; dopo tale periodo il regime dovrà essere adeguato individualmente. Come nel caso di altri analoghi dell'insulina, i pazienti trattati con dosi elevate di insulina a causa della presenza di anticorpi anti-insulina umana possono mostrare un miglioramento della risposta all'insulina se sottoposti alla terapia con Lantus. Si raccomanda di attuare controlli metabolici frequenti nel periodo di passaggio da un tipo di insulina ad un altro e nelle prime settimane successive. Può verificarsi che in seguito al miglioramento del controllo metabolico ed al conseguente aumento della sensibilità all'insulina sia necessario effettuare un ulteriore aggiustamento della dose. L'aggiustamento della dose può essere necessario anche se, ad esempio, cambiano il peso del paziente o il suo stile di vita, l'ora della somministrazione o si verificano altre circostanze che possono causare un'aumentata sensibilità all'ipo- o iperglicemia (vedere paragrafo 4.4).
Modo di somministrazione Lantus viene somministrato per via sottocutanea. Lantus non deve essere somministrato per via endovenosa. La durata d'azione prolungata di Lantus dipende dalla sua iniezione nel tessuto sottocutaneo. La somministrazione per via endovenosa della dose che è di solito usata per via sottocutanea può provocare una grave ipoglicemia. Non ci sono differenze clinicamente rilevanti nei livelli sierici di insulina o di glucosio dopo somministrazione di Lantus nella parete addominale, nel muscolo deltoide o nella coscia. È necessario ruotare i siti di iniezione all'interno dell'area prescelta tra un'iniezione e la successiva. Lantus non deve essere miscelato con nessun altro tipo di insulina o diluito. Miscelandolo o diluendolo si può modificarne il profilo di durata/azione e la miscelazione può provocarne la precipitazione. Prima di utilizzare SoloStar è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).
4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Lantus non è l'insulina di prima scelta nel trattamento della chetoacidosi diabetica. In tali casi si consiglia invece l'insulina rapida somministrata per via endovenosa. Se il controllo glicemico non è ottimale o se il paziente mostra una tendenza ad episodi iperglicemici o ipoglicemici, si devono rivedere l'aderenza del paziente al regime di trattamento prescritto, i siti e le tecniche di iniezione e tutti gli altri fattori rilevanti prima di considerare un aggiustamento della dose. Il passaggio di un paziente ad altro tipo o marca di insulina deve essere fatto sotto stretto controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare, NPH, lenta, a lunga durata ecc.), origine (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o metodo di preparazione possono rendere necessario un aggiustamento della dose. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafo 4.8).
Ipoglicemia La frequenza di eventi ipoglicemici dipende dal profilo di azione dei vari tipi di insulina usati e possono quindi cambiare quando viene modificato il regime di trattamento. A causa di un maggiore apporto di insulina basale con Lantus, potrebbe verificarsi ipoglicemia con minor frequenza durante la notte ed una maggior frequenza di prima mattina. Si devono prendere precauzioni particolari e si consiglia di effettuare un monitoraggio più frequente del glucosio ematico nei pazienti nei quali gli episodi ipoglicemici possono essere di particolare rilevanza clinica, ad esempio in pazienti con stenosi significative delle arterie coronariche o dei vasi sanguigni che irrorano il cervello (rischio di complicanze cardiache o cerebrali dell'ipoglicemia), così come in pazienti con retinopatia proliferativa, in particolare se non sono trattati con fotocoagulazione (rischio di amaurosi transitoria conseguente all'ipoglicemia). I pazienti devono saper riconoscere le circostanze in cui i sintomi premonitori dell'ipoglicemia sono diminuiti. I sintomi di allarme dell'ipoglicemia possono cambiare, risultare meno evidenti o assenti in certi gruppi a rischio. Questi includono pazienti: • con marcato miglioramento del controllo glicemico, • nei quali l'ipoglicemia si sviluppa gradualmente, • anziani, • che sono passati da un'insulina animale a un'insulina umana, • con neuropatia autonomica, • con una lunga storia di diabete, • che soffrono di disturbi psichiatrici, • che ricevono contemporaneamente un trattamento con alcuni altri farmaci (vedere paragrafo 4.5). Tali situazioni possono provocare ipoglicemia grave (e possibile perdita di conoscenza) prima che il paziente ne sia consapevole. Gli effetti prolungati della somministrazione sottocutanea di insulina glargine possono ritardare la normalizzazione di una ipoglicemia. Se si osservano valori di emoglobina glicosilata normali o diminuiti si deve considerare la possibilità che si siano verificati episodi ricorrenti, non riconosciuti (specialmente notturni) di ipoglicemia. L'aderenza del paziente alla dose e al regime dietetico, una corretta somministrazione di insulina ed il riconoscimento dei sintomi dell'ipoglicemia sono essenziali per ridurre il rischio di ipoglicemia. I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento e potrebbe essere necessario aggiustare la dose. Tali

fattori includono: • variazione dell'area di iniezione, • miglioramento della sensibilità all'insulina (ad esempio, eliminando i fattori di stress), • esercizio fisico non abituale, aumentato o prolungato, • disturbi intercorrenti (ad esempio vomito, diarrea), • assunzione inadeguata di cibo, • omissione di pasti, • consumo di alcool, • disordini non compensati del sistema endocrino (ad esempio, nell'ipotiroidismo e nell'insufficienza corticosurrenale e dell'ipofisi anteriore), • trattamento concomitante con alcuni altri farmaci.

Malattie intercorrenti Le malattie intercorrenti richiedono un monitoraggio metabolico intensificato. In alcuni casi è consigliabile eseguire i test delle urine per i chetoni e spesso è necessario aggiustare la dose di insulina. La domanda di insulina di solito aumenta. I pazienti con diabete di tipo 1 devono mantenere un apporto regolare di carboidrati, se pure in piccole quantità, anche se mangiano poco o non sono in grado di mangiare, oppure vomitano, ecc. e non devono mai sospendere completamente la somministrazione di insulina.

Manipolazione della penna Prima di utilizzare SoloStar è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo. SoloStar deve essere utilizzata come raccomandato in queste Istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione La somministrazione concomitante di alcune sostanze influenza il metabolismo del glucosio e può richiedere un aggiustamento della dose di insulina glargine. Le sostanze che possono aumentare l'effetto ipoglicemizzante e la suscettibilità all'ipoglicemia includono farmaci antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori della monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propoxifene, salicilati e antibiotici sulfonamidi. Le sostanze che possono ridurre l'effetto ipoglicemizzante includono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, estrogeni e progestinici, derivati della fenotiazina, somatropina, farmaci simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, farmaci antipsicotici atipici (ad esempio clozapina e olanzapina) e inibitori della proteasi. Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può causare ipoglicemia, che talvolta può essere seguita da iperglicemia. Inoltre, sotto l'effetto di farmaci simpaticolitici come beta-bloccanti, clonidina, guanetidina e reserpina, i segni di contro-regolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento - Gravidanza Per insulina glargine non sono disponibili dati clinici relativi a gravidanze esposte nel corso di studi clinici controllati. Una quantità limitata di dati su donne in gravidanza (fra 300 e 1000 esiti di gravidanza) esposte al medicinale in commercio non indicano né alcun effetto avverso sulla gravidanza né alcuna malformazione o tossicità sulla salute del feto e del neonato di insulina glargine. Dati sugli animali non indicano tossicità riproduttiva. Durante la gravidanza può essere preso in considerazione l'utilizzo di Lantus, se necessario. È essenziale che le pazienti con diabete preesistente o gravidico mantengano un controllo metabolico soddisfacente durante tutto il corso della gravidanza. La richiesta di insulina può diminuire durante il primo trimestre e generalmente aumenta durante il secondo e terzo trimestre. Immediatamente dopo il parto, la quantità di insulina necessaria diminuisce rapidamente (aumenta il rischio di ipoglicemia). Un attento controllo della glicemia è quindi essenziale.

Allattamento Non è noto se insulina glargine sia escreta nel latte umano. Non si prevedono effetti metabolici dell'ingestione di insulina glargine nel neonato/bambino allattato dato che insulina glargine in quanto peptide è digerita nei singoli aminoacidi nel tratto gastrointestinale umano. Le donne che allattano possono richiedere un aggiustamento del dosaggio insulinico e della dieta.

Fertilità Studi negli animali non indicano effetti dannosi diretti sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari La capacità del paziente di concentrarsi e di reagire può risultare compromessa dall'ipoglicemia o dall'iperglicemia o, ad esempio, come conseguenza dell'alterazione visiva. Questo può tradursi in una situazione di rischio laddove la suddetta capacità risulti di particolare importanza (ad esempio alla guida di veicoli o nell'uso di macchinari). È opportuno consigliare ai pazienti di adottare le precauzioni necessarie ad evitare l'ipoglicemia mentre guidano, attenzione questa particolarmente importante per coloro nei quali risulta ridotta o del tutto assente la percezione dei segni premonitori dell'insorgenza di uno stato ipoglicemico o che sono soggetti a frequenti episodi ipoglicemici. È quindi necessario considerare se in tali circostanze sia opportuno mettersi alla guida o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati L'ipoglicemia, che generalmente è la reazione avversa più frequente della terapia insulinica, può essere causata da una dose di insulina troppo elevata rispetto a quella richiesta. Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise per sistema di organo e in base all'incidenza decrescente (molto comune: ≥1/10; comune: ≥1/100, <1/10; non comune: ≥1/1.000, <1/100; raro: ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro: <1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni allergiche	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia				
Patologie del sistema nervoso					Disgeusia
Patologie dell'occhio				Alterazioni della vista Retinopatia	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Lipoipertrofia	Lipoatrofia		
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo					Mialgia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Reazioni nel sito d'iniezione		Edema	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione Gli attacchi ipoglicemici gravi, soprattutto se ricorrenti, possono causare danni neurologici. Gli episodi ipoglicemici prolungati o severi possono costituire una minaccia per la vita. In molti pazienti i segni ed i sintomi di ipoglicemia centrale sono preceduti da segni di contro-regolazione adrenergica. Generalmente, più elevato e più rapido è l'abbassamento dei livelli di glucosio ematico, tanto più marcati si presentano i fenomeni di contro-regolazione e i relativi sintomi.

Disturbi del sistema immunitario Le reazioni allergiche all'insulina di tipo immediato sono rare. Tali reazioni all'insulina (e all'insulina glargine) o agli eccipienti possono essere associate, ad esempio, a reazioni cutanee generalizzate, angioedema, broncospasmo, ipotensione e shock e possono rappresentare una minaccia per la vita. La somministrazione di insulina può determinare la formazione di anticorpi anti-insulina. In alcuni studi clinici gli anticorpi che mostravano reazioni crociate con l'insulina umana e con l'insulina glargine sono stati osservati con la stessa frequenza nei gruppi trattati con insulina NPH e in quelli trattati con insulina glargine. In rari casi la presenza di tali anticorpi anti-insulina può richiedere un aggiustamento del dosaggio di insulina al fine di correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia.

Patologie dell'occhio Una variazione marcata del controllo glicemico può causare una compromissione temporanea della vista, dovuta ad una temporanea alterazione della imbibizione e dell'indice di rifrazione del cristallino. Il miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione di retinopatia diabetica. L'intensificazione della terapia insulinica e il conseguente repentino miglioramento del controllo glicemico possono tuttavia essere associati ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica. Nei pazienti affetti da retinopatia proliferativa, in particolare in quelli non trattati con la fotocoagulazione, episodi ipoglicemici gravi possono causare amaurosi transitoria.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo Come in tutte le terapie insuliniche, si può verificare una lipodistrofia nel sito di iniezione che rallenta l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno dell'area di iniezione prescelta può contribuire a ridurre o a prevenire queste reazioni.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Reazioni nel sito d'iniezione comprendono arrossamento, dolore, prurito, orticaria, edema o infiammazione. La maggior parte delle reazioni minori alle insuline nel sito d'iniezione di solito si risolvono nel giro di alcuni giorni o

settimane. Raramente l'insulina può causare ritenzione sodica ed edema, particolarmente se uno scarso controllo metabolico precedente è stato migliorato con una terapia insulinica intensiva.

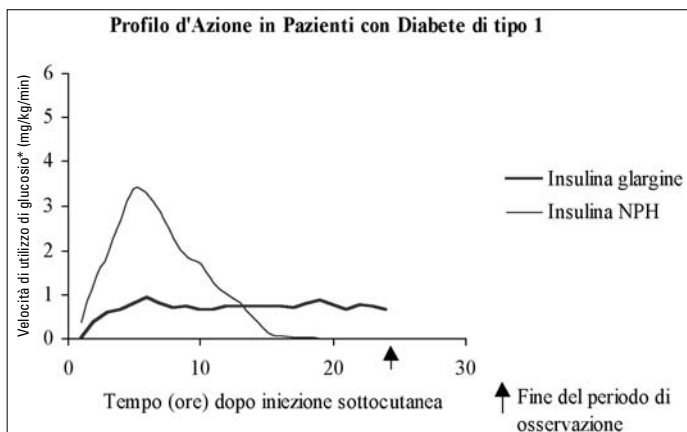
Popolazione pediatrica In generale il profilo di sicurezza nei bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) è simile a quello osservato negli adulti. Le reazioni avverse riportate dopo la commercializzazione del farmaco comprendono reazioni nel sito di iniezione (dolore nel sito di iniezione, reazione nel sito di iniezione) e reazioni cutanee (rash, orticaria) relativamente più frequenti in bambini e adolescenti (età ≤ 18 anni) rispetto agli adulti. Non sono disponibili dati clinici sulla sicurezza in bambini di età inferiore a 6 anni.

4.9 Sovradosaggio - Sintomi Un sovradosaggio di insulina può determinare una ipoglicemia grave, talvolta a lungo termine, e pericolosa per la vita.

Trattamento Gli episodi di lieve ipoglicemia possono solitamente essere trattati con carboidrati per via orale. Può essere necessario aggiustare la dose del medicinale e modificare il regime alimentare o l'esercizio fisico.

Episodi più severi accompagnati da coma, attacchi epilettici o disturbi neurologici possono essere trattati con somministrazione di glucagone per via intramuscolare/sottocutanea o di glucosio concentrato per via endovenosa. Può inoltre essere necessario assicurare un apporto di carboidrati ad azione prolungata e tenere sotto osservazione il paziente poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi anche dopo un iniziale recupero.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche *Categoria farmacoterapeutica:* Farmaci usati nel diabete, Insuline ed analoghi per iniezione, ad azione lenta. Codice ATC: A10AE04. L'insulina glargine è un analogo dell'insulina umana con bassa solubilità a pH neutro. È completamente solubile al pH acido (pH 4) della soluzione iniettabile di Lantus. Dopo essere stata iniettata nel tessuto sottocutaneo, la soluzione acida viene neutralizzata e dà luogo alla formazione di microprecipitati dai quali sono continuamente liberate piccole quantità di insulina glargine. Questo processo assicura un profilo di concentrazione/durata uniforme, senza picchi, prevedibile e con una durata di azione prolungata. Legame ai recettori insulinici: l'insulina glargine è molto simile all'insulina umana per quanto riguarda la cinetica del legame al recettore insulinico. Essa può quindi mediare lo stesso tipo di effetto attraverso il recettore insulinico come l'insulina. L'attività principale dell'insulina, inclusa l'insulina glargine, è la regolazione del metabolismo del glucosio. L'insulina ed i suoi analoghi abbassano i livelli di glucosio ematico mediante stimolazione dell'assunzione periferica di glucosio, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante inibizione della produzione di glucosio epatico. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti e la proteolisi e aumenta la sintesi proteica. Gli studi di farmacologia clinica hanno dimostrato che l'insulina glargine per via endovenosa e l'insulina umana sono equipotenti quando vengono somministrate alle stesse dosi. Come in tutti i trattamenti insulinici, la durata d'azione dell'insulina glargine può essere influenzata dall'esercizio fisico e da altre variabili. In studi con clamp euglicemico in soggetti sani o in pazienti affetti da diabete di tipo 1, l'inizio dell'attività dell'insulina glargine somministrata per via sottocutanea era più lento di quello dell'insulina NPH umana, inoltre, il suo effetto era uniforme e senza alcun picco e la durata del suo effetto era prolungata. Il grafico seguente mostra i risultati ottenuti da uno studio su pazienti:

**determinata come quantità di glucosio infusa per mantenere costanti i livelli di glucosio plasmatico (valori medi per ora).*

La durata d'azione più lunga dell'insulina glargine sottocutanea è direttamente correlata con la sua più lenta velocità di assorbimento e giustifica la somministrazione di una sola dose giornaliera. Il profilo temporale dell'azione dell'insulina e dei suoi analoghi quali l'insulina glargine può variare in maniera considerevole in individui diversi o in uno stesso individuo. In uno studio clinico i sintomi dell'ipoglicemia o le risposte all'ormone contro-regolatore sono risultati simili dopo somministrazione endovenosa di insulina glargine e insulina umana sia in volontari sani che in pazienti con diabete di tipo 1. Gli effetti di insulina glargine (una volta al giorno) sulla retinopatia diabetica sono stati valutati in uno studio in aperto di 5 anni controllato con NPH (NPH somministrata 2 volte al giorno) in 1024 pazienti con diabete di tipo II in cui la progressione della retinopatia di 3 o più step nella scala dell'Early Tretament Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) è stata valutata con fotografia del fundus. Non sono state viste differenze significative nella progressione della retinopatia diabetica con insulina glargine rispetto a insulina NPH.

Popolazione pediatrica In uno studio clinico randomizzato controllato, pazienti pediatrici (età da 6 a 15 anni) con diabete di tipo I (n = 349) sono stati trattati per 28 settimane con un regime basal-bolus di insulina in cui prima di ogni pasto veniva usata insulina umana regolare. Insulina glargine è stata somministrata una volta al giorno prima di andare a letto e l'insulina umana NPH è stata somministrata una o due volte al giorno. In entrambi i gruppi di trattamento sono stati osservati effetti simili sull'emoglobina glicata e sull'incidenza di ipoglicemia sintomatica; tuttavia la glicemia a digiuno è diminuita maggiormente rispetto alla baseline nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo NPH. Inoltre si sono verificati meno episodi di ipoglicemia severa nel gruppo insulina glargine. 143 pazienti trattati con insulina glargine nello studio hanno continuato il trattamento con insulina glargine in uno studio di estensione non controllato con una durata media di follow-up di 2 anni. Non sono stati visti segnali di allerta riguardanti la sicurezza durante questo trattamento esteso con insulina glargine. È stato anche condotto uno studio crossover di confronto fra insulina glargine più insulina lispro verso NPH più insulina umana regolare (ciascun trattamento somministrato per 16 settimane in ordine casuale) in 26 adolescenti con diabete di tipo I di età fra 12 e 18 anni. Come nello studio pediatrico descritto sopra, la riduzione della glicemia a digiuno rispetto al basale è stata maggiore nel gruppo insulina glargine rispetto al gruppo insulina NPH. I cambiamenti di HbA_{1c} rispetto al basale sono stati simili nei due gruppi di trattamento; tuttavia i valori di glicemia registrati durante la notte sono stati significativamente maggiori nel gruppo insulina glargine/lispro che nel gruppo NPH/insulina regolare, con un nadir medio di 5,4 mM rispetto a 4,1 mM. Corrispondentemente, l'incidenza di ipoglicemia notturna è stata del 32 % nel gruppo insulina glargine/lispro rispetto al 52 % nel gruppo NPH/insulina regolare.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Nei soggetti sani e nei pazienti diabetici le concentrazioni sieriche di insulina indicavano un assorbimento più lento e molto più prolungato e mostravano la mancanza di un picco dopo iniezione sottocutanea di insulina glargine rispetto all'insulina umana NPH. Le concentrazioni erano quindi conformi al profilo temporale dell'attività farmacodinamica dell'insulina glargine. Il grafico sopra riportato mostra i profili temporali dell'attività dell'insulina glargine e dell'insulina NPH. Insulina glargine somministrata per via iniettiva una volta al giorno raggiungerà i livelli di steady state in 2-4 giorni dopo la prima dose. Se somministrate per via endovenosa, l'emivita di eliminazione dell'insulina glargine e dell'insulina umana sono risultate comparabili. Nell'uomo l'insulina glargine è in parte degradata nel tessuto sottocutaneo nel carbossile terminale della catena Beta con formazione dei metaboliti attivi 21^A-Gly-insulina e 21^A-Gly-des-30^B-Thr-insulina. L'insulina glargine non metabolizzata ed i prodotti della sua degradazione sono presenti anche nel plasma. Negli studi clinici l'analisi dei sottogruppi in base all'età ed al sesso non ha mostrato alcuna differenza nella sicurezza ed efficacia nei pazienti trattati con insulina glargine rispetto all'intera popolazione dello studio.

Popolazione pediatrica Non sono stati condotti studi specifici di farmacocinetica in bambini o adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza I dati non clinici rivelano assenza di rischi per gli esseri umani sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Zinco cloruro, m-cresolo, glicerolo, acido

cloridrico, sodio idrossido, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità 3 anni. Validità dopo il primo utilizzo della penna: Il medicinale può essere conservato per un massimo di 4 settimane ad una temperatura non superiore a 25°C e lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero. Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione - Penna non in uso: Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Non mettere Lantus nel congelatore o a diretto contatto con buste refrigeranti. Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. **Penne in uso:** Per le precauzioni per la conservazione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore 3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore di tipo 1), con uno stantuffo nero (gomma bromobutilica), con una capsula ghierata (alluminio), con tappo (gomma bromobutilica o gomma bromobutilica con lamina di poliisoprene). La cartuccia è inserita in una penna usa e getta. Gli aghi non sono inclusi nella confezione. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne. É possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore. Controllare la cartuccia prima dell'uso. Usare solo se la soluzione è limpida, incolore, senza particelle solide visibili e se ha una consistenza acquosa. Poiché Lantus è una soluzione, non richiede risospensione prima dell'uso. Lantus non deve essere miscelato con altre insuline o diluito. La miscelazione o la diluizione può modificare il tempo/profilo d'azione e la miscelazione può causare la precipitazione. Le penne vuote non devono mai essere riutilizzate e devono essere eliminate correttamente. Per prevenire la possibile trasmissione di malattie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente.

Manipolazione della penna.

Si deve consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo prima di utilizzare SoloStar.

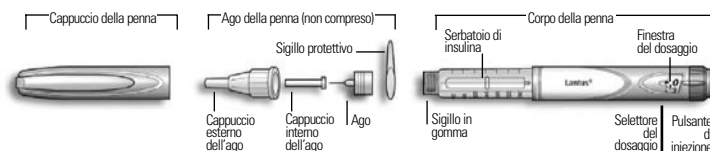



Illustrazione schematica della penna.

Informazioni importanti per l'utilizzo di SoloStar:

- Prima di ogni uso, deve sempre essere inserito un ago nuovo e deve essere effettuato un test di sicurezza. Devono essere utilizzati solamente aghi compatibili per l'uso con SoloStar.
- É necessaria particolare cautela per evitare ferite accidentali da ago e la trasmissione di infezioni.
- SoloStar non deve mai essere utilizzata se è danneggiata o se il paziente non è sicuro che funzioni correttamente.
- Il paziente deve tenere sempre a disposizione una SoloStar di scorta in caso di smarrimento o danneggiamento della SoloStar.

Istruzioni per la conservazione Fare riferimento al paragrafo 6.4 di questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per le istruzioni su come conservare SoloStar. Se SoloStar è conservata in frigorifero, deve essere tolta 1 o 2 ore prima dell'iniezione in modo che si possa scaldare. L'iniezione di insulina fredda è più dolorosa. Dopo l'uso, SoloStar deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali.

Manutenzione SoloStar deve essere protetta dalla polvere e dallo sporco. L'esterno di SoloStar può essere pulito con un panno umido. La penna non deve essere bagnata, lavata o lubrificata poiché questo potrebbe danneggiarla. SoloStar è progettata per funzionare in modo sicuro e preciso. Deve essere maneggiata con cura. Il paziente deve evitare situazioni in cui SoloStar possa essere danneggiata. Se il paziente ha il timore che SoloStar possa essere danneggiata, ne deve usare una nuova.

Punto 1. Controllo dell'insulina L'etichetta sulla penna deve essere controllata per assicurarsi che contenga l'insulina corretta. Lantus SoloStar è di colore grigio con un pulsante d'iniezione viola. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, controllare l'aspetto dell'insulina: la soluzione di insulina deve essere limpida, incolore, senza particelle solide visibili e deve essere di consistenza acquosa.

Punto 2. Inserimento dell'ago Si possono utilizzare esclusivamente aghi compatibili per l'utilizzo con SoloStar. Per ogni iniezione dovrà essere sempre utilizzato un nuovo ago sterile. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, inserire con attenzione l'ago direttamente sulla penna.

Punto 3. Effettuare il test di sicurezza Prima di ogni iniezione deve essere effettuato il test di sicurezza per assicurarsi del corretto funzionamento della penna e dell'ago e per rimuovere le bolle d'aria. Deve essere selezionato un dosaggio di 2 unità. Devono essere rimossi il cappuccio interno ed esterno dell'ago. Mantenendo la penna in posizione verticale e con l'ago rivolto verso l'alto, deve essere picchiettato leggermente con il dito il serbatoio di insulina in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso l'ago. A questo punto il pulsante d'iniezione deve essere premuto fino in fondo. Se l'insulina è fuoriuscita dalla punta dell'ago, la penna e l'ago funzionano correttamente.
Se invece l'insulina non fuoriuscisse sulla punta dell'ago, le operazioni del punto 3 devono essere ripetute fino alla fuoriuscita dell'insulina.

Punto 4. Selezione della dose La dose può essere selezionata ad intervalli di 1 unità, da un minimo di 1 unità fino ad un massimo di 80 unità. Se fosse necessaria una dose superiore alle 80 unità, deve essere somministrata mediante due o più iniezioni. La finestra del dosaggio deve indicare "0" dopo il test di sicurezza. A questo punto è possibile selezionare la dose.

Punto 5. Iniezione della dose Il paziente deve essere istruito dal personale sanitario sulla tecnica di iniezione. L'ago deve essere inserito nella cute. Il pulsante d'iniezione deve essere premuto fino in fondo. É necessario mantenere premuto il pulsante di iniezione per 10 secondi prima dell'estrazione dell'ago. Questo assicura che sia stata iniettata l'intera dose di insulina.

Punto 6. Rimozione e smaltimento dell'ago L'ago deve essere rimosso ed eliminato dopo ogni iniezione. Questo aiuta a previene contaminazioni e/o infezioni, ingresso di aria nel serbatoio di insulina e perdite di insulina. Gli aghi non devono essere riutilizzati. É necessaria particolare cautela nel rimuovere e smaltire l'ago. Devono essere seguite le misure di sicurezza raccomandate per la rimozione e lo smaltimento degli aghi (ad esempio usare una stessa tecnica di posizionamento del cappuccio) per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago e la trasmissione di malattie infettive. Il cappuccio deve essere riposizionato sulla penna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
EU/1/00/134/030-037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data prima autorizzazione: 9 Giugno 2000
Data ultimo rinnovo: 9 Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Maggio 2010

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

- *Classe di rimborsabilità: A/PHT*
- *Prezzo:*
  Lantus 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. SoloSTAR. 5 penne pre-riempite: €79,85
- *Regime di dispensazione: Ricetta ripetibile*

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE
Apidra 100 Unità/ml, soluzione iniettabile in una penna pre-riempita.
2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ciascun ml contiene 100 Unità di insulina glulisina (equivalenti a 3,49 mg). Ciascuna penna contiene 3 ml di soluzione iniettabile, equivalenti a 300 Unità. L'insulina glulisina è prodotta mediante la tecnologia del DNA ricombinante in *Escherichia coli*. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.
3. FORMA FARMACEUTICA
• Soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. SoloStar.
• Soluzione acquosa, limpida, incolore.
4. INFORMAZIONI CLINICHE
4.1 Indicazioni terapeutiche Trattamento di pazienti adulti, adolescenti e bambini a partire dai 6 anni di età affetti da diabete mellito, laddove sia richiesto un trattamento con insulina.
4.2 Posologia e modo di somministrazione La potenza di questo preparato è espressa in unità. Queste unità sono riferite solo ad Apidra e non corrispondono alle UI nè alle unità utilizzate per esprimere la potenza di altri analoghi dell'insulina. (vedere paragrafo 5.1). Apidra deve essere impiegato in regimi terapeutici che comprendano un'insulina ad azione intermedia o ad azione lenta oppure un analogo dell'insulina basale e può essere usato in concomitanza con ipoglicemizzanti orali. La dose di Apidra deve essere stabilita specificamente per ciascun paziente. **Popolazioni particolari** _Insufficienza renale_ Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina vengono di solito mantenute nei pazienti che presentano una ridotta funzione renale. Tuttavia, il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di alterazione renale (vedere paragrafo 5.2). _Insufficienza epatica_ Le proprietà farmacocinetiche dell'insulina glulisina non sono state studiate in pazienti con diminuita funzionalità epatica. In pazienti con alterazioni della funzionalità epatica, il fabbisogno di insulina può essere diminuito a causa della ridotta capacità di gluconeogenesi e della riduzione del metabolismo dell'insulina. _Anziani_ Nei pazienti anziani con diabete mellito vi sono dati limitati di farmacocinetica. Il deterioramento della funzionalità renale può determinare una riduzione del fabbisogno di insulina. _Popolazione pediatrica_ Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni. **Somministrazione** Apidra deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea poco prima o subito dopo i pasti (0-15 minuti) o con una pompa da infusione sottocutanea continua. Apidra deve essere somministrato per via sottocutanea nella parete addominale, nella coscia o nel muscolo deltoide oppure mediante infusione continua nella parete addominale. E' necessario ruotare le sedi di iniezione e di infusione tra un'iniezione e la successiva entro un'area adatta per l'iniezione (addome, coscia o muscolo deltoide). Il tasso di assorbimento e, quindi, l'inizio dell'effetto e la durata d'azione potrebbero essere influenzate dalla sede di iniezione, dall'esercizio fisico e da altre variabili. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento leggermente più rapido rispetto ad altre sedi di iniezione (vedere paragrafo 5.2). É necessaria cautela per assicurarsi che non sia stato penetrato un vaso. Dopo l'iniezione, il sito d'iniezione non deve essere massaggiato. I pazienti devono essere istruiti circa la corretta tecnica d'iniezione. **Miscelazione con altre insuline** Quando somministrata mediante iniezione sottocutanea, Apidra non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH. Prima di utilizzare SoloStar, leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel Foglio Illustrativo (vedere paragrafo 6.6).
4.3 Controindicazioni Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Ipoglicemia.
4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego Il passaggio del paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto attento controllo medico. Modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo (normale, neutral protamine Hagedorn [NPH], lenta, a lunga durata, ecc.), fonte (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione possono determinare la necessità di una modifica della posologia. Un trattamento antidiabetico orale concomitante può richiedere aggiustamenti della dose. L'impiego di dosi inadeguate o la sospensione del trattamento, specialmente nel diabetico insulino-dipendente, può provocare iperglicemia e chetoacidosi diabetica, condizioni potenzialmente fatali. Il tempo di insorgenza dell'ipoglicemia dipende dal profilo d'azione delle insuline impiegate e potrebbe, pertanto, cambiare quando si varia il regime terapeutico. Le condizioni che potrebbero rendere diversi o meno evidenti i primi segni premonitori dell'ipoglicemia comprendono una lunga durata del diabete, l'insulinoterapia intensificata, le neuropatie diabetiche, prodotti medicinali come i beta-bloccanti o il passaggio dall'insulina animale a quella umana. Potrebbero essere necessari aggiustamenti della dose anche se i pazienti aumentano l'intensità della loro attività fisica o apportino modifiche al loro regime dietetico abituale. L'esercizio fisico immediatamente dopo i pasti potrebbe aumentare il rischio di ipoglicemia. Se dopo l'iniezione di analoghi dell'insulina ad azione rapida si dovesse manifestare ipoglicemia, questa potrebbe verificarsi prima rispetto all'insulina umana solubile. Le reazioni ipoglicemiche o iperglicemiche non corrette possono provocare perdita dello stato di coscienza, coma o morte. Il fabbisogno di insulina può essere alterato durante malattie o in presenza di disturbi emotivi. Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è essenzialmente privo di sodio. Apidra contiene metacresolo che può causare reazioni allergiche. **Manipolazione della penna** Prima di utilizzare SoloStar è necessario leggere attentamente le Istruzioni per l'uso inserite nel foglio illustrativo. SoloStar deve essere utilizzato come raccomandato in queste Istruzioni per l'uso (vedere paragrafo 6.6).
4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Non sono stati ancora condotti studi sulle interazioni farmacocinetiche. In base alle conoscenze empiriche di prodotti medicinali simili, è improbabile che vi siano interazioni farmacologiche di rilevanza clinica. Certe sostanze influenzano il metabolismo del glucosio e possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina glulisina e un monitoraggio particolarmente attento. Le sostanze in grado di potenziare l'attività ipoglicemizzante ed aumentare la suscettibilità all'ipoglicemia comprendono: antidiabetici orali, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), disopiramide, fibrati, fluoxetina, inibitori delle monoamino-ossidasi (MAO), pentossifillina, propossifene, salicilati ed antibiotici sulfonamidici. Le sostanze che possono ridurre l'attività ipoglicemizzante comprendono: corticosteroidi, danazolo, diazossido, diuretici, glucagone, isoniazide, derivati fenotiazinici, somatropina, simpaticomimetici (ad esempio epinefrina [adrenalina], salbutamolo, terbutalina), ormoni tiroidei, estrogeni, progestinici (ad esempio nei contraccettivi orali), inibitori delle proteasi e antipsicotici atipici (ad esempio olanzapina e clozapina). Beta-bloccanti, clonidina, sali di litio o alcool possono potenziare o indebolire l'attività ipoglicemizzante dell'insulina. La pentamidina può provocare ipoglicemia, a cui a volte può far seguito iperglicemia. Inoltre, sotto l'influenza di simpaticolitici come i beta-bloccanti, la clonidina, la guanetidina e la reserpina, i segni di una controregolazione adrenergica possono essere ridotti o assenti.
4.6 Gravidanza e allattamento - Gravidanza Non vi sono dati adeguati riguardanti l'uso di insulina glulisina in donne in gravidanza. Studi sulla riproduzione animale non hanno rivelato alcuna differenza tra l'insulina glulisina e l'insulina umana in termini di gravidanza, sviluppo embrio-fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). E' necessario agire con cautela nella prescrizione del farmaco a donne gravide. Un monitoraggio accurato della glicemia è indispensabile. E' essenziale che le pazienti affette da diabete pre-esistente o gestazionale mantengano un buon controllo del metabolismo durante la gravidanza. Il fabbisogno di insulina potrebbe ridursi nel corso del primo trimestre di gravidanza ed aumentare generalmente durante il secondo ed il terzo trimestre. Subito dopo il parto, il fabbisogno di insulina si riduce rapidamente. **Allattamento** Non è noto se l'insulina glulisina sia escreta nel latte umano, ma di solito l'insulina non passa nel latte materno e non viene assorbita dopo la somministrazione orale. L'allattamento al seno può richiedere aggiustamenti del dosaggio di insulina e della dieta.
4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono risultare compromesse in seguito ad ipoglicemia o iperglicemia oppure, ad esempio, come conseguenza di un'alterazione visiva. Ciò potrebbe costituire un rischio in situazioni in cui le suddette

capacità risultino di particolare importanza (ad esempio nella guida di veicoli e nell'uso di macchinari). I pazienti devono essere informati circa la necessità di adottare le dovute precauzioni per evitare l'insorgenza di ipoglicemia durante la guida di veicoli. Ciò risulta di particolare rilevanza nei casi in cui la consapevolezza dei sintomi di ipoglicemia sia ridotta o assente o vi siano frequenti episodi di ipoglicemia. E' importante considerare se sia o meno opportuno guidare in queste circostanze.

4.8 Effetti indesiderati L'ipoglicemia, che rappresenta l'effetto indesiderato più frequente con la terapia insulinica, può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno di insulina. Le seguenti reazioni avverse correlate al farmaco risultanti dagli studi clinici, sono state elencate per classe sistemica organica in ordine di incidenza decrescente (molto comuni: ≥1/10; comuni: ≥1/100, <1/10; non comuni: ≥1/1.000, <1/100; rari: ≥1/10.000, <1/1.000; molto rari: <1/10.000), non nota (la frequenza non puo essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Reazioni al sito d'iniezione Reazioni di ipersensibilità locale.		Lipodistrofia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Reazioni di ipersensibilità sistemica	

Disturbi del metabolismo e della nutrizione I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, cute pallida e fredda, affaticamento, nervosismo o tremori, ansia, stanchezza o debolezza insolite, confusione, difficoltà a concentrarsi, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni visive, cefalea, nausea e palpitazioni. L'ipoglicemia può divenire molto grave e portare a perdita della coscienza e/o convulsioni e può determinare compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o anche morte. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo** Le reazioni di ipersensibilità locale (arrossamento, gonfiore e prurito al sito d'iniezione) possono verificarsi durante la terapia con insulina. Tali reazioni sono generalmente transitorie e di solito scompaiono con il proseguimento della terapia.La lipodistrofia si può verificare al sito d'iniezione come conseguenza della mancata variazione dei punti d'iniezione all'interno di un'area. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione** Reazioni di ipersensibilità sistemica possono comprendere orticaria, senso di oppressione al torace, dispnea, dermatite allergica e prurito. I casi gravi di allergia generalizzata, comprese le reazioni anafilattiche, possono mettere il paziente in pericolo di vita.

4.9 Sovradosaggio Può verificarsi ipoglicemia dovuta ad un eccesso di attività insulinica relativa all'assunzione di cibi e al consumo di energia. Non esistono dati specifici riguardanti il sovradosaggio con insulina glulisina. Tuttavia, l'ipoglicemia può manifestarsi in fasi sequenziali. Lievi episodi ipoglicemici possono essere trattati mediante la somministrazione orale di glucosio o prodotti ricchi di zuccheri. Pertanto, si raccomanda al paziente diabetico di portare sempre con sé zollette di zucchero, dolciumi, biscotti o succhi di frutta zuccherati. Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente perde lo stato di coscienza, possono essere trattati con glucagone (da 0,5 mg a 1 mg) per via intramuscolare o sottocutanea somministrato da una persona adeguatamente istruita, oppure con glucosio per via endovenosa somministrato da un operatore sanitario qualificato. Nel caso in cui il paziente non risponda al glucagone entro 10-15 minuti è necessario somministrare anche glucosio per via endovenosa. Una volta riacquistato lo stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati orali per prevenire recidive. Dopo l'iniezione di glucagone, il paziente deve essere tenuto sotto controllo in ospedale al fine di determinare la ragione del grave attacco ipoglicemico e prevenire altri episodi simili.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche Categoria farmacoterapeutica: Insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB06. L'insulina glulisina è un analogo ricombinante dell'insulina umana equipotente all'insulina umana regolare. L'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare. L'attività primaria delle insuline e degli analoghi dell'insulina, compresa l'insulina glulisina, è la regolazione del metabolismo del glucosio. Le insuline abbassano la glicemia stimolando l'assunzione di glucosio a livello periferico, specialmente dai muscoli scheletrici e dal tessuto adiposo e mediante l'inibizione della produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce la lipolisi negli adipociti, inibisce la proteolisi ed aumenta la sintesi proteica. Studi condotti su volontari sani e pazienti diabetici hanno dimostrato che l'insulina glulisina presenta un inizio d'azione più rapido ed una durata d'azione più breve rispetto all'insulina umana regolare dopo somministrazione sottocutanea. Quando l'insulina glulisina viene iniettata sottocute, l'attività ipoglicemizzante inizierà entro 10-20 minuti. Le attività ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare sono equipotenti se somministrate per via endovenosa. Un'unita di insulina glulisina presenta la stessa attività ipoglicemizzante di un'unità di insulina umana regolare.

Proporzionalità della dose In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l'insulina glulisina ha dimostrato un effetto ipoglicemizzante dose-proporzionale nel range della dose terapeutica compreso tra 0,075 e 0,15 Unità/kg ed un aumento inferiore al proporzionale dell'effetto ipoglicemizzante di 0,3 Unità/kg o dosi superiori, come per l'insulina umana. L'insulina glulisina esplica il suo effetto circa due volte più rapidamente dell'insulina umana regolare e completa l'effetto ipoglicemizzante 2 ore prima rispetto all'insulina umana regolare. Uno studio di Fase I su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I ha esaminato i profili ipoglicemizzanti dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare somministrate per via sottocutanea a dosi di 0,15 Unità/kg, in tempi diversi in relazione ad un pasto standard di 15 minuti. I dati hanno indicato che l'insulina glulisina somministrata 2 minuti prima del pasto fornisce lo stesso controllo glicemico post-prandiale dell'insulina umana regolare somministrata 30 minuti prima del pasto. Quando somministrata 2 minuti prima del pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo postprandiale rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto. L'insulina glulisina assunta 15 minuti dopo l'inizio del pasto fornisce un controllo glicemico simile a quello dell'insulina umana regolare somministrata 2 minuti prima del pasto (vedere la Figura 1).

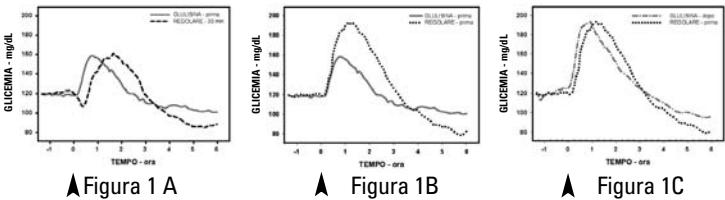



Figura 1. *Effetto ipoglicemizzante medio in un periodo di 6 ore in 20 pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1. Insulina glulisina somministrata 2 minuti (GLULISINA-prima) prima dell'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 30 minuti (REGOLARE-30 min) prima dell'inizio del pasto (Figura 1A) e rispetto all'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima del pasto (Figura 1B). Insulina glulisina somministrata 15 minuti (GLULISINA-dopo) dopo l'inizio del pasto confrontata con l'insulina umana regolare somministrata 2 minuti (REGOLARE-prima) prima dell'inizio del pasto (Figura 1C). Sull'asse x, lo zero (freccia) corrisponde all'inizio di un pasto di 15 minuti.*

Obesità Uno studio di Fase I condotto con insulina glulisina, lispro ed insulina umana regolare in una popolazione obesa ha dimostrato che l'insulina glulisina mantiene le sue proprietà di azione rapida. In questo studio il tempo fino al 20 % dell'AUC_{totale} e l'$AUC_{(0-2h)}$ che rappresentano l'attività ipoglicemizzante precoce erano rispettivamente di 114 minuti e di 427 mg/kg per l'insulina glulisina, di 121 minuti e 354 mg/kg per l'insulina lispro, di 150 minuti e 197 mg/kg per l'insulina umana regolare (vedere la Figura 2).

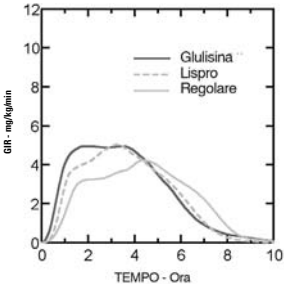



Figura 2. *Velocità di infusione del glucosio (Glucose infusion rate, GIR) dopo l'iniezione sottocutanea di 0,3 Unità/kg di insulina glulisina (GLULISINA) o di insulina lispro (LISPRO) o di insulina umana regolare (REGOLARE) in una popolazione di obesi.*

Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro effettuato su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'azione rapida è mantenuta generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea (body mass index, BMI), mentre l'effetto ipoglicemizzante totale diminuisce con l'aumento dell'obesità. Il range totale medio per GIR AUC, compreso tra 0-1 ora, è stato rispettivamente di 102±75 mg/kg e 158±100 mg/kg in seguito a somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina glulisina e rispettivamente di 83,1±72,8 mg/kg e 112,3±70,8 mg/kg dopo somministrazione di 0,2 e 0,4 Unità/kg di insulina lispro. Uno studio di Fase I in 18 pazienti obesi affetti da diabete mellito di tipo 2 (BMI compreso tra 35 e 40 kg/m^2) trattati con insulina glulisina e insulina lispro [90% CI: 0,81, 0,95 (p=<0,01)] ha dimostrato che l'insulina glulisina controlla efficacemente le escursioni glicemiche diurne post-prandiali. **Studi clinici** _Diabete mellito di tipo 1 - Adulti_ In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine come insulina basale, l'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (espressa come HbA_{1c} equivalente) dal basale all'end-point. Sono stati osservati valori confrontabili di glicemia automonitorata. Non è stato necessario alcun aumento della dose di insulina basale con l'insulina glulisina rispetto all'insulina lispro. Uno studio clinico di Fase III di 12 settimane, condotto su pazienti affetti da diabete mellito di tipo I trattati con insulina glargine come terapia basale, indica che la somministrazione di insulina glulisina immediatamente dopo il pasto fornisce un'efficacia paragonabile a quella della somministrazione prima del pasto di insulina glulisina (0-15 minuti) o dell'insulina regolare (30-45 minuti). Nella popolazione per protocollo è stata osservata una riduzione significativamente più elevata di HbA_{1c} nel gruppo trattato con glulisina prima del pasto rispetto al gruppo trattato con insulina regolare. _Diabete mellito di tipo 1 – Pazienti pediatrici_ In uno studio clinico di Fase III della durata di 26 settimane che ha confrontato l'insulina glulisina con l'insulina lispro, entrambe iniettate per via sottocutanea poco prima di un pasto (0-15 minuti) in bambini (4-5 anni: n=9; 6-7 anni: n=32 e 8-11 anni: n=149) ed in adolescenti (12-17 anni: n=382) affetti da diabete mellito di tipo 1 utilizzando insulina glargine o insulina NPH come insulina basale. L'insulina glulisina era paragonabile all'insulina lispro per quanto riguarda il controllo glicemico come risulta dalle variazioni dei livelli di emoglobina glicata (GHb espressa come HbA_{1c} equivalente) dal basale all'endpoint, ed i risultati ottenuti erano costanti in tutti i gruppi di età trattati. Non vi sono sufficienti informazioni cliniche sull'impiego di Apidra in bambini al di sotto di 6 anni. _Diabete mellito di tipo 2 - Adulti_ E' stato condotto uno studio di Fase III di 26 settimane seguito da uno studio di sicurezza esteso a 26 settimane per confrontare l'insulina glulisina (0-15 minuti prima di un pasto) con l'insulina umana regolare (30-45 minuti prima) iniettata per via sottocutanea in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 che utilizzavano insulina NPH come insulina basale. La media dell'indice di massa corporea (BMI) dei pazienti era di 34,55 kg/m^2. L'insulina glulisina si è dimostrata comparabile all'insulina umana regolare per quanto riguarda i cambiamenti dal basale all'end-point a 6 mesi dell'emoglobina glicata (espressa come HbA_{1c} equivalente) (-0,46% per l'insulina glulisina e -0,30% per l'insulina regolare umana, p=0,0029) e dal basale all'end-point a 12 mesi (-0,23% per l'insulina glulisina e -0,13% per l'insulina umana regolare, differenza non significativa). In questo studio, la maggior parte dei pazienti (79 %) ha mescolato l'insulina a breve durata d'azione con l'insulina NPH immediatamente prima dell'iniezione ed il 58% dei soggetti faceva uso di ipoglicemizzanti orali alla randomizzazione ed essi sono stati istruiti a continuarne l'assunzione allo stesso dosaggio. _Razza e sesso_ In studi clinici controllati condotti negli adulti, l'insulina glulisina non ha mostrato differenze di sicurezza e di efficacia nelle analisi di sottogruppi in base alla razza o al sesso.

5.2 Proprietà farmacocinetiche Nell'insulina glulisina la sostituzione dell'aminoacido asparagina in posizione B3 con la lisina e della lisina in posizione B29 con l'acido glutammico nell'insulina umana favorisce un assorbimento più rapido. In uno studio effettuato su 18 soggetti di sesso maschile con diabete mellito di tipo 1 di età compresa tra 21 e 50 anni, l'insulina glulisina ha mostrato una proporzionalità dose-correlata in seguito ad esposizione iniziale, massima e totale nel range di dosaggio compreso tra 0,075 e 0,4 Unità/kg. **Assorbimento e biodisponibilità** I profili di farmacocinetica nei volontari sani e nei pazienti diabetici (di tipo 1 o 2) hanno dimostrato che l'assorbimento dell'insulina glulisina era circa due volte più rapido con un picco di concentrazione approssimativamente due volte più elevato rispetto all'insulina umana regolare. In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 dopo somministrazione sottocutanea di 0,15 Unità/kg, per l'insulina glulisina T_{max} era di 55 minuti e C_{max} era di 82 ± 1,3 µUnità/ml rispetto ad un T_{max} di 82 minuti ed un C_{max} di 46 ± 1,3 µUnità/ml per l'insulina umana regolare. Il tempo medio di residenza per l'insulina glulisina era più breve (98 min) di quello dell'insulina umana regolare (161 min) (vedere la Figura 3).

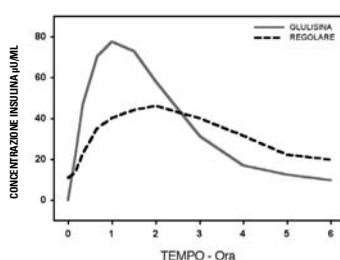



Figura 3. _Profilo farmacocinetico dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare in pazienti con diabete mellito di tipo 1 dopo una dose di 0,15 Unità/kg._

In uno studio in pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 dopo somministrazione sottocutanea di insulina glulisina 0,2 Unità/kg, la C_{max} è stata di 91 µUnità/ml con il range dell'interquartile da 78 a 104 µUnità/ml. Quando l'insulina glulisina è stata iniettata per via sottocutanea nell'addome, nel muscolo deltoide e nella coscia, i profili tempo-concentrazione erano simili con un assorbimento leggermente più rapido nel caso della somministrazione nell'addome rispetto alla coscia. L'assorbimento dai siti del deltoide presentava valori intermedi (vedere paragrafo 4.2). La biodisponibilità assoluta (70%) dell'insulina glulisina era simile per i diversi siti di somministrazione e di bassa variabilità intra-individuale (11% di CV). La somministrazione in bolo endovenoso di insulina glulisina ha prodotto una maggior esposizione sistemica rispetto all'iniezione sottocutanea, con una C_{max} di circa 40 volte maggiore. **Obesità** Un altro studio di Fase I con insulina glulisina e insulina lispro condotto su una popolazione di 80 soggetti non diabetici con un'ampia gamma di indici di massa corporea (18-46 kg/m^2) ha dimostrato che l'assorbimento rapido e l'esposizione totale vengono mantenuti generalmente attraverso un'ampia gamma di indici di massa corporea. Il tempo fino al 10% dell'esposizione totale di INS è stato raggiunto in anticipo, entro 5-6 min. circa, in seguito a somministrazione di insulina glulisina. **Distribuzione ed eliminazione** La distribuzione e l'eliminazione dell'insulina glulisina e dell'insulina umana regolare dopo somministrazione per via endovenosa sono simili con volumi di distribuzione di 13 litri e 22 litri e le emivite corrispondenti sono rispettivamente pari a 13 e 18 minuti. Dopo somministrazione sottocutanea, l'insulina glulisina è eliminata più rapidamente dell'insulina umana regolare con un'emivita apparente di 42 minuti rispetto agli 86 minuti. In una analisi di più studi su insulina glulisina nei soggetti sani oppure nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 o 2, l'emivita apparente è risultata tra 37 e 75 minuti (range dell'interquartile). L'insulina glulisina ha dimostrato un basso legame alle proteine plasmatiche simile a quello riscontrato con l'insulina umana. **Popolazioni particolari** _Insufficienza renale_ In uno studio clinico condotto su soggetti non diabetici che coprivano un ampio range di funzionalità renale (CrCl > 80 ml/min, 30-50 ml/min, < 30 ml/min), le proprietà di rapidità d'azione dell'insulina glulisina sono state generalmente mantenute. Tuttavia in caso di insufficienza renale il fabbisogno di insulina può essere ridotto. _Insufficienza epatica_ e proprietà farmacocinetiche non sono state studiate in pazienti con alterata funzionalità epatica. _Anziani_ Sono molto limitati i dati disponibili di farmacocinetica nel paziente anziano affetto da diabete mellito. _Bambini ed adolescenti_ Le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'insulina glulisina sono state valutate in bambini (7-11 anni) e in adolescenti (12-16 anni) affetti da diabete mellito di tipo 1. L'insulina glulisina è stata rapidamente assorbita in entrambe le fasce d'età con T_{max} e C_{max} simili a quelli riscontrati negli adulti (vedere paragrafo 4.2). Quando somministrata immediatamente prima di un pasto, l'insulina glulisina ha fornito un miglior controllo post-prandiale rispetto all'insulina umana regolare, come negli adulti (vedere paragrafo 5.1). L'escursione glicemica (AUC_{0-6h}) è stata di 641 mg.h.dl^{-1} per l'insulina glulisina e di 801 mg.h.dl^{-1} per l'insulina umana regolare.

5.3 Dati preclinici di sicurezza I dati non clinici non hanno rivelato dati di particolare tossicità oltre a quelli correlati all'attività farmacodinamica di abbassamento della glicemia (ipoglicemia), diversi da quelli dell'insulina umana regolare o di rilevanza clinica per l'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti Metacresolo, Sodio cloruro, Trometamolo, Polisorbato 20, Acido cloridrico concentrato, Sodio idrossido, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non

deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione dell'insulina umana NPH.

6.3 Periodo di validità 2 anni. *Validità dopo il primo utilizzo della penna:* Il prodotto può essere conservato per un massimo di 4 settimane a temperatura inferiore a 25°C, lontano dal calore diretto o dalla luce diretta. Le penne in uso non devono essere conservate in frigorifero. Il cappuccio della penna deve essere riposizionato sulla penna dopo ogni iniezione per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione Penne non in uso: Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare. Non mettere Apidra a diretto contatto con il compartimento congelatore o con buste refrigeranti. Conservare la penna preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce. Penne in uso: Per le condizioni di conservazione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore 3 ml di soluzione in una cartuccia (vetro incolore) con stantuffo (gomma bromobutilica elastomerica) e capsula flangiata (alluminio) con tappo (gomma bromobutilica elastomerica). La cartuccia è sigillata in una penna pre-riempita usa e getta. Sono disponibili confezioni da 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9 e 10 penne. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione Prima del primo utilizzo la penna deve essere conservata a temperatura ambiente per 1-2 ore. Controllate la cartuccia prima dell'uso. Deve essere utilizzata solamente se la soluzione è limpida, incolore e senza particelle visibili e se è di consistenza acquosa. Poichè Apidra è una soluzione, non richiede la risospensione prima dell'uso. Le penne vuote non devono mai essere utilizzate e devono essere eliminate in modo corretto. Per prevenire qualsiasi forma di contaminazione, l'utilizzo della penna pre-riempita deve essere riservato esclusivamente ad un solo paziente. *Miscelazione con altre insuline:* Se miscelato con l'insulina umana NPH, Apidra deve essere aspirato nella siringa per prima. L'iniezione deve essere praticata subito dopo aver eseguito la miscelazione poiché non vi sono dati relativi a miscelazioni eseguite molto tempo prima dell'iniezione.

Manipolazione della penna. Optiset.

Si deve consigliare al paziente di leggere attentamente le Istruzioni per l'uso presenti nel foglio illustrativo prima di utilizzare SoloStar.

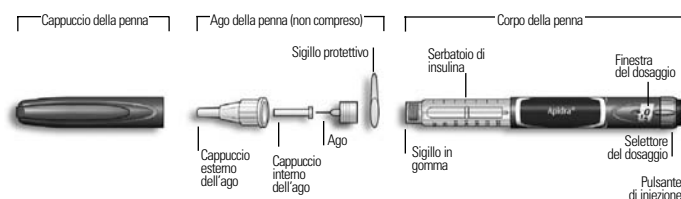



Illustrazione schematica della penna.

Informazioni importanti per l'utilizzo di SoloStar:

- Prima di ciascun uso, deve sempre essere inserito con attenzione un ago nuovo ed effettuato il test di sicurezza. Utilizzare solamente aghi compatibili per l'uso con SoloStar.
- E' necessaria particolare cautela per evitare ferite accidentali da ago e la trasmissione di infezioni.
- SoloStar non deve essere mai utilizzata se è danneggiata o il paziente non è sicuro che funzioni correttamente.
- Il paziente deve tenere sempre a disposizione una SoloStar di scorta nel caso che SoloStar sia persa o danneggiata.

Istruzioni per la conservazione Fare riferimento al paragrafo 6.4 per le istruzioni su come conservare SoloStar. Se SoloStar è conservata in frigorifero, deve essere tolta 1 o 2 ore prima dell'iniezione in modo che si possa scaldare. L'iniezione di insulina fredda è più dolorosa. La SoloStar utilizzata deve essere smaltita in conformità ai requisiti di legge locali. **Manutenzione** SoloStar deve essere protetta dalla polvere e dallo sporco. L'esterno di SoloStar può essere pulito con un panno umido. La penna non deve essere bagnata, lavata o lubrificata poiché questo potrebbe danneggiarla. SoloStar è stata progettata per funzionare in modo sicuro e preciso. Deve essere maneggiata con cura. Il paziente deve evitare situazioni in cui SoloStar possa essere danneggiata. Se il paziente ha il timore che SoloStar possa essere danneggiata, deve usarne una nuova. **Punto 1. Controllo dell'insulina** Controllare l'etichetta sulla penna per assicurarsi che contenga l'insulina corretta. Apidra SoloStar è di colore blu. Il pulsante d'iniezione è di colore blu scuro e sull'estremità vi è un anello in rilievo. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, controllare l'aspetto dell'insulina: la soluzione di insulina deve essere limpida, incolore, senza particelle solide visibili e deve essere di consistenza acquosa. **Punto 2. Inserimento dell'ago** Si possono utilizzare esclusivamente aghi compatibili per l'utilizzo con SoloStar. Per ogni iniezione dovrà essere sempre utilizzato un nuovo ago sterile. Dopo aver rimosso il cappuccio della penna, inserire con attenzione l'ago direttamente sulla penna. **Punto 3. Effettuare il test di sicurezza** Prima di ogni iniezione deve essere effettuato il test di sicurezza. Deve essere selezionato un dosaggio di 2 unità. I cappucci interno ed esterno dell'ago devono essere rimossi. Mantenendo la penna in posizione verticale e con l'ago rivolto verso l'alto, picchiettare leggermente con il dito il serbatoio di insulina in modo che eventuali bolle d'aria salgano verso l'ago. Successivamente premere il pulsante d'iniezione fino in fondo. Se l'insulina fuoriesce dalla punta dell'ago, la penna e l'ago funzionano correttamente.Se invece l'insulina non fuoriuscisse dalla punta dell'ago, ripetere le operazioni del punto 3 fino alla fuoriuscita dell'insulina. **Punto 4. Selezione della dose** La dose può essere selezionata ad intervalli di 1 unità, da un minimo di 1 unità fino ad un massimo di 80 unità. Se fosse necessaria una dose superiore alle 80 unità, deve essere somministrata mediante due o più iniezioni. La finestra del dosaggio deve indicare "0" dopo il test di sicurezza. A questo punto è possibile selezionare la dose. **Punto 5. Iniezione della dose** Il paziente deve essere istruito dal personale sanitario sulla tecnica di iniezione. L'ago deve essere inserito nella cute. Il pulsante d'iniezione deve essere premuto fino in fondo. É necessario mantenere premuto il pulsante di iniezione per 10 secondi prima dell'estrazione dell'ago. Questo assicura che sia stata iniettata l'intera dose di insulina. **Punto 6. Rimozione e smaltimento dell'ago** L'ago deve essere rimosso ed eliminato dopo ogni iniezione. Questo previene contaminazioni e/o infezioni, ingresso di aria nel serbatoio di insulina e perdite di insulina. Gli aghi non devono essere riutilizzati. E' necessaria particolare cautela nel rimuovere e smaltire l'ago. Devono essere seguite le misure di sicurezza raccomandate per la rimozione e lo smaltimento degli aghi (ad esempio usare una stessa tecnica di posizionamento del cappuccio) per ridurre il rischio di ferite accidentali da ago e la trasmissione di malattie infettive. Il cappuccio deve essere riposizionato sulla penna.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH D-65926 Frankfurt am Main Germania.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/04/285/029-036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 27 Settembre 2004

Data dell'ultimo rinnovo: 20 Agosto 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Gennaio 2010

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMEA): http://www.emea.europa.eu/

- *Classe di rimborsabilità: A*
- *Prezzo: Apidra 100 Unità/ml soluzione iniettabile in una penna pre-riempita. SoloSTAR. 5 penne pre-riempite: € 49,39*
- *Regime di dispensazione: Ricetta ripetibile*

Diabetes Care

Affiliata I.D.F. - International Diabetes Federation

Segreteria Scientifica Diabetes Care

Dipartimento di Medicina Interna - Policlinico Universitario
Via C. Valeria 98100 Messina
Tel. 090.2212390-2212430/Fax 090.2921554
E-mail: domenico.cucinotta@unime.it

Segreteria Amministrativa AMD
Viale delle Milizie, 96 - 00192 Roma
Tel. +39067000599 - Fax +39067000499
E-mail: segreteria@aemmedi.it

INDICE

HbA1c e glicemia a digiuno a confronto nella diagnosi di diabete nella popolazione adulta U.S.A.

April P. Carson, PHD[1]
Kristi Reynolds, PHD[2]
Vivian A. Fonseca, MD[3]
Paul Muntner, PHD[1]

OBIETTIVO – Confrontare HbA1c e glicemia a digiuno per verificarne l'affidabilità nel diagnosticare il diabete nella popolazione adulta U.S.A..

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – Hanno partecipato allo studio 6.890 soggetti adulti (≥ 20 anni di età) reclutati dal 1999-2006 National Health and Nutrition Examination Survey senza storia autoriferita di diabete, a digiuno da ≥ 9 h. Per definire il diabete si utilizzavano, separatamente, HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl.

RISULTATI – Complessivamente, l'1.8% della popolazione adulta U.S.A. aveva HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, lo 0.5% aveva HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno <126 mg/dl ed un altro 1.8% aveva HbA1c <6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl. Rispetto ai soggetti con HbA1c < 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, i soggetti con HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno < 126 mg/dl erano più giovani, più frequentemente di colore, non ispanici, con ridotti livelli di Hb e aumentati livelli plasmatici della proteina C-reattiva.

CONCLUSIONI – I valori di HbA1c ≥ 6.5% concordano con i livelli di glicemia a digiuno per diagnosticare il diabete nella popolazione adulta U.S.A.

Diabetes Care 33: 95-97, 2010

Nel mese di giugno 2009 la International Expert Committee ha pubblicato un documento in cui si raccomanda di utilizzare la misurazione della HbA1c per effettuare la diagnosi di diabete (1). La misurazione dei livelli di HbA1c era stata precedentemente utilizzata per monitorare il controllo glicemico dei pazienti diabetici. Nel corso dell'ultimo decennio, tuttavia, la misurazione della HbA1c è diventato una procedura standard (2,3), facilitandone il riconoscimento come metodo accettabile per diagnosticare il diabete.

Prima della pubblicazione delle suddette linee guida, il diabete negli USA era prevalentemente definito da livelli di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl (≥7.0 mmol/l) (4). Utilizzando l'HbA1c (≥ 6.5%) per diagnosticare il diabete si possono identificare soggetti che non verrebbero identificati con la glicemia a digiuno, poiché i due metodi valutano aspetti differenti del metabolismo glucidico (1). L'obiettivo di questo studio era il confronto tra HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl per identificare casi di diabete non diagnosticato tra i partecipanti allo U.S. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Abbiamo inoltre valutato le caratteristiche demografiche e il profilo di rischio cardiovascolare nei soggetti ai quali il diabete era stato diagnosticato mediante ciascuno dei suddetti metodi.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Gli studi NHANES 1999–2000, 2001-2002, 2003-2004 e 2005-2006 sono indagini seriali su campioni trasversali rappresentativi, a livello nazionale, della popolazione civile non istituzionalizzata degli USA, identificati mediante campionamento probabilistico multifase stratificato. I metodi utilizzati per combinare i suddetti dati sono stati pubblicati (5). Questa analisi si è limitata a 6.890 partecipanti che non autoriferivano diabete e che si presentavano al mattino per un controllo medico, erano a digiuno da ≥ 9 h al momento del prelievo di sangue e avevano livelli glicemici e di HbA1c nella norma.

I dati sono stati ottenuti mediante questionari (dati demografici, anamnesi), controllo medico (pressione arteriosa) e analisi del sangue (lipidi, glicemia, HbA1c). I livelli glicemici venivano misurati utilizzando un metodo enzimatico con esochinasi modificata e la HbA1c utilizzando cromatografia liquida ad alta definizione. Il coefficiente di variazione era < 3% in ciascun biennio per la glicemia e < 2% per la HbA1c.

È stata effettuata una distribuzione dei partecipanti in quattro gruppi reciprocamente esclusivi e ciascun soggetto veniva assegnato ad uno di questi, secondo la presenza o assenza di livelli glicemici a digiuno ≥ 126 mg/dl e di HbA1c ≥ 6.5%. Veniva determinata la distribuzione della popolazione dei suddetti gruppi. Abbiamo effettuato il calcolo della statistica κ per misurare la coincidenza. Abbiamo calcolato le caratteristiche della popolazione dello studio in ciascun gruppo mediante la significatività statistica delle differenze, determinata utilizzando le stime dei quadrati minimi e della massima probabilità rispettivamente per le variabili continue e categoriche. Nell'analisi secondaria abbiamo calcolato la distribuzione della popolazione adulta U.S.A. per la glicemia a digiuno e per la HbA1c a cut-point differenti (6.0–6.7%). Abbiamo inoltre calcolato sensibilità, specificità, valori predittivi positivi e negativi e il numero degli adulti statunitensi erroneamente catalogati utilizzando le misurazione della HbA1c a cut-point differenti. Le analisi sono state calibrate per rappresentare la popolazione U.S.A. ed effettuate mediante SUDAAN (versione 9; Research Triangle Institute) tenendo conto del complesso disegno dell'indagine.

RISULTATI

Nella popolazione adulta U.S.A. la prevalenza del diabete non diagnosticato risultava essere del 2.3% mediante la misurazione della HbA1c e del 3.6% con la glicemia a digiuno. Vi era una moderata coincidenza fra le diagnosi effettuate con la HbA1c e quelle con la glicemia a digiuno (κ = 0.60; 95% CI 0.55–0.64). La classificazione di diabete coincideva nella maggior parte dei partecipanti allo studio, col

Author Affiliations: [1]Department of Epidemiology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama; [2]Department of Research and Evaluation, Kaiser Permanente Southern California, Pasadena, California; [3]Scott and White Clinic, Texas A&M Health Sciences Center, Temple, Texas.
Corresponding author: April P. Carson, apcarson@uab.edu.

Tabella 1 – ***Caratteristiche dei partecipanti al NHANES (1999–2006) che non autoriferivano diabete, per HbA1c e glicemia a digiuno***

	HbA1c <6.5%		**HbA1c ≥ 6.5%**	
	FPG <126 mg/dl	**FPG ≥ 126 mg/dl**	**FPG <126 mg/dl**	**FPG ≥ 126 mg/dl**
n	6,541	142	45	162
Prevalenza (95% CI)	95.9 (95.3–96.5)	1.8 (1.5–2.2)	0.5 (0.4–0.7)	1.8 (1.5–2.1)
Età (anni)	44.7 ± 0.4†	60.0 ± 1.6*	53.1 ± 2.7	57.2 ± 1.5
Donne (%)	52.9	36.3	39.8	38.7
Razza/etnia				
Bianchi non ispanici	(%) 76.2*	81.9	64.9	59.5
Neri non ispanici (%)	10.7†	7.4‡	25.9	14.9
Ispanici (%)	13.0	10.6	9.3	25.6
Fumatori (%) 23.8	15.1	16.5	22.8	
Pressione sistolica (mmHg)	121.3 ± 0.3	137.6 ± 1.9	130.0 ± 4.5	132.3 ± 2.6
Pressione diastolica (mmHg)	71.1 ± 0.3	72.0 ± 1.4	75.8 ± 3.7	71.2 ± 1.7
Ipertensione (%)	25.3	65.2	52.7	56.7
BMI (kg/m^2)	27.9 ± 0.1*	31.2 ± 0.6	34.1 ± 2.5	32.7 ± 0.8
Circonferenza vita (cm)	95.5 ± 0.3*	107.5 ± 1.2	112.9 ± 6.5	110.1 ± 1.6
Colesterolo totale (mg/dl)	200.9 ± 0.8	198.8 ± 4.8	196.5 ± 6.7	215.2 ± 5.7
Colesterolo HDL (mg/dl)	53.4 ± 0.3	49.1 ± 1.3	47.7 ± 3.7	44.3 ± 1.1
Trigliceridi (mg/dl)§	112 (78–164)	147 (106–214)	127 (88–151)	178 (128–257)‡
Filtrazione glomerulare stimata <60 ml/min per 1.73 m^2	7.4	21.6	17.0	15.6
Microalbuminuria (%)	7.0	24.2	14.7	29.6
Hb (g/dl)	14.6 ± 0.1	15.0 ± 0.2†	14.3 ± 0.2	15.1 ± 0.1†
Albumina sierica (g/dl)	4.29 ± 0.01	4.25 ± 0.04	4.17 ± 0.08	4.18 ± 0.03
Ferritina (ng/ml)§	67 (31–136)†	137 (77–253)	122 (57–139)	219 (96–293)*
Aspartato transaminasi (unità/l)	24.9 ± 0.2	28.3 ± 1.8	30.0 ± 3.3	27.7 ± 1.8
Alanina transaminasi (unità/l)	25.6 ± 0.3†	30.7 ± 2.0	36.2 ± 3.7	33.6 ± 2.6
Proteina C-reattiva (mg/l)§	1.9 (0.7–4.4)†	2.2 (1.2–6.2)*	4.2 (2.1–12.9)	4.1 (2.5–9.0)
FPG (mg/dl)	95.5 ± 0.3	136.9 ± 1.1	110.6 ± 2.2	199.9 ± 7.7
HbA1c (%)	5.26 ± 0.01	5.82 ± 0.05	6.92 ± 0.14	8.34 ± 0.19

I dati sono medie ± SE o percentuali, tranne per le variabili contrassegnate con §, che sono mediane (dal 25° al 75° percentile). *P < 0.05; †P < 0.01; ‡P < 0.001 rispetto a soggetti con HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno (FPG) < 126 mg/dl (dopo l'aggiustamento per età).

95.9% dei partecipanti classificati come non diabetici dalla misurazione sia della HbA1c che della glicemia a digiuno e l'1.8% dei soggetti classificati come diabetici dalla misurazione sia della HbA1c che della glicemia a digiuno (Tabella 1). Vi erano classificazioni discordanti nello 0.5% dei partecipanti che avevano livelli di HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno <126 mg/dl e nell'1.8% con livelli di HbA1c < 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl. Tra i soggetti con HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno < 126 mg/dl, l'82% aveva alterata glicemia a digiuno (100–125 mg/dl). Tra i soggetti con livelli di HbA1c < 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, il 45% aveva livelli di HbA1c ≥ 6.0% ma < 6.5% (vale a dire, rischio di diabete elevato secondo le nuove linee guida riguardanti la HbA1c).

I profili demografici e cardiovascolari differivano per i soggetti con HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno < 126 mg/dl rispetto a soggetti con HbA1c < 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl. In particolare, i soggetti con HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno < 126 mg/dl erano più giovani, più frequentemente neri non ispanici, con ridotti livelli di Hb ed aumentati livelli di proteina C-reattiva.

La distribuzione della popolazione adulta per glicemia a digiuno e HbA1c a cut point differenti è disponibile nella Tabella S1 (in appendice online su http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc09-1227/DC1). Complessivamente, i livelli di HbA1c a cut point più bassi corrispondevano ad una più alta sensibilità e ad una ridotta specificità (Tabella S2).

CONCLUSIONI

I risultati di questo studio indicano che le nuove raccomandazioni della International Expert Committee di utilizzare la misurazione della HbA1c per diagnosticare il diabete darebbero lo stesso risultato fornito dalla glicemia a digiuno nel 97.7% della popolazione adulta U.S.A. Per quanto riguarda i risultati discordanti, lo 0.5% della popolazione aveva livelli di HbA1c ≥ 6.5% e glicemia a digiuno < 126 mg/dl, mentre l'1.8% aveva HbA1c < 6.5% e glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl. Ci si aspettava una certa discrepanza nelle diagnosi di diabete tramite HbA1c e glicemia a digiuno, e ciò è probabilmente dovuto al fatto che i due metodi valutano aspetti differenti del metabolismo glucidico (1). Ad esempio, è possibile che nei soggetti con HbA1c ≥6.5% e glicemia a digiuno < 126 mg/dl la diagnosi di diabete sarebbe stata effettuata mediante test di tolleranza al carico orale di glucosio, non disponibile per molti dei partecipanti allo studio.

Circa l'1.8% della popolazione adulta U.S.A. aveva HbA1c < 6.5% e glicemia digiuno ≥ 126 mg/dl e secondo le nuove linee guida tali soggetti non sarebbero stati classificati come diabetici. Sempre in base alle suddette linee guida, tuttavia, quasi la metà di questi soggetti verrebbe catalogata come ad alto rischio di diabete, sulla base di livelli di HbA1c tra 6.0 e 6.4%. Sebbene questi soggetti adulti non rientrino secondo le nuove linee guida riguardanti la misurazione della HbA1c, nella categoria del diabete, per loro tuttavia sarebbe indicata una terapia preventiva per ridurre il rischio di diabete, che potrebbe anche portare ad effettuare la misurazione della glicemia a digiuno. Utilizzare un cut point più basso per la HbA1c darebbe come risultato un più alto numero di diagnosi di diabete all'interno di questo gruppo; darebbe però anche un più alto numero di diagnosi di diabete in soggetti precedentemente classificati come non diabetici in base alla

sola misurazione della glicemia a digiuno.

In questo studio si sono riscontrate differenze fra i sottogruppi, con una più alta percentuale di soggetti ai quali il diabete veniva diagnosticato in base alla HbA1c anziché alla glicemia a digiuno, prevalentemente neri, non ispanici e di più giovane età. Simili risultati sono stati riscontrati in precedenti lavori (6–8) ma, dato il numero limitato dei soggetti inseriti nello studio, è bene che vi sia cautela nel confrontare le stime fra i sottogruppi.

In conclusione, la misurazione della HbA1c sembra essere un metodo adeguato per effettuare una diagnosi di diabete, sebbene le implicazioni cliniche derivanti dall'adozione di valori soglia differenti evidenzino la necessità di ulteriori ricerche.

Bibliografia

1. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–1334
2. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007;30:2399–2400
3. Little RR. Glycated hemoglobin standardization: National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. Clin Chem Lab Med 2003;41:1191–1198
4. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2003;26(Suppl. 1):S5–S20
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Health Statistics (NCHS). Analytic and Reporting Guidelines: The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Available at http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/nhanes_03_04/nhanes_analytic_guidelines_dec_2005.pdf. Accessed 30 June 2009
6. Ford ES, Li C, Little RR, Mokdad AH. Trends in A1C concentrations among U.S. adults with diagnosed diabetes from 1999 to 2004. Diabetes Care 2008;31:102–104
7. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, Lachin JM, Montez MG, Brenneman T, Barrett-Connor E, the Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. Diabetes Care 2007;30:2453–2457
8. Selvin E, Zhu H, Brancati FL. Elevated A1C in adults without a history of diabetes in the U.S. Diabetes Care 2009;32:828–833

HbA1c e diagnosi di diabete: il Rancho Bernardo Study

Caroline K. Kramer, md[1,2]
Maria Rosario G. Araneta, phd[1]
Elizabeth Barrett-Connor, md[1]

OBIETTIVO – Esaminare sensibilità e specificità della HbA1c come test diagnostico per il diabete di tipo 2 in soggetti anziani.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – Studio cross-sezionale di una popolazione adulta senza diabete noto che eseguiva un test di tolleranza glucidica orale e la misurazione della HbA1c nella stessa giornata.

RISULTATI – L'età media dei 2.107 partecipanti era di 69.4 ± 11.1 anni; il 43% era di sesso maschile. Secondo i criteri della American Diabetes Association (ADA), 198 soggetti avevano diabete di tipo 2 non diagnosticato precedentemente. La sensibilità/specificità del cut point della HbA1c di 6.5% era del 44/79%. I risultati erano simili nelle analisi stratificate per età e sesso. In base al cut point della HbA1c di 6.5%, l'85% dei soggetti era classificato come non diabetico secondo i criteri ADA.

CONCLUSIONI – La sensibilità limitata del test della HbA1c può comportare un ritardo nella diagnosi del diabete di tipo 2, mentre con una stretta osservanza dei criteri ADA è possibile che un'alta percentuale di soggetti con livelli di HbA1c ≥ 6.5% o retinopatia sfugga alla diagnosi di diabete.

Diabetes Care 33: 101-103, 2010

I criteri attuali per la diagnosi di diabete di tipo 2 (1) richiedono una valutazione della glicemia a digiuno (FPG) e/o un test di tolleranza glucidica orale 75-g (OGTT), un metodo diagnostico che richiede tempo, che il soggetto sia a digiuno, e che è influenzato da cambiamenti repentini dei livelli glicemici e da variazioni temporanee dello stile di vita. Anche se da qualche decennio i tempi si sono lievemente abbreviati, l'insorgenza del diabete di tipo 2 si verifica anni prima della diagnosi clinica (2,3).

L'HbA1c è stata proposta come strumento utile per lo screening e la diagnosi del diabete di tipo 2 (4-6) in quanto non richiede il digiuno, riflette solitamente i livelli glicemici degli ultimi 3-4 mesi, la variabilità tra i soggetti è minore e può predire in maniera più accurata le complicanze correlate al diabete (7,8). Recenti studi hanno indicato che il valore soglia ≥ 6.5% è diagnostico, se confermato in un test ripetuto (4,5). Sono necessarie ulteriori analisi sulla capacità diagnostica dell'HbA1c in gruppi specifici per età e sesso.

Abbiamo progettato il presente studio per determinare la sensibilità e la specificità dell'HbA1c nella diagnosi di diabete di tipo 2 rispetto all'OGTT, che è l'attuale gold standard, e anche la presenza di retinopatia diabetica (RD) in una coorte di adulti anziani del Rancho Bernardo Study.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Hanno partecipato allo studio 2.107 adulti senza diabete di tipo 2 noto o anemia, sottoposti a OGTT e a dosaggio dei livelli di HbA1c tra il 1984 e il 1987. Lo stato di tolleranza glucidica era definito dai criteri diagnostici dell'American Diabetes Association (ADA) come: 1) normoglicemia, FPG < 100 mg/dl e glicemia 2 h dopo il carico < 140 mg/dl; 2) pre-diabete, glicemia a digiuno ≥ 100 mg/dl e < 126 mg/dl o glicemia a 2 h dopo carico ≥ 140 mg/dl e < 200 mg/dl; e 3) diabete di tipo 2, glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl o glicemia a 2 h dopo carico ≥ 200 mg/dl (1). L'anemia veniva accertata all'anamnesi.

Tutti i partecipanti hanno fornito il proprio consenso informato scritto. Il protocollo dello studio è stato approvato dalla University of California, San Diego Human Research Protection Program.

I dati antropometrici e di laboratorio sono stati raccolti come descritto in precedenza (9). L' HbA1c è stata misurata mediante cromatografia liquida ad alta definizione con un analizzatore automatico (range normale 4.5-6.5%) (SmithKline, Van Nuys, CA). La valutazione oftalmica è stata eseguita mediante fotografia del fundus non midriatica (10).

Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando la versione SPSS 13.1 (SPSS, Chicago, IL; USA). Le curve ROC sono state costruite per calcolare la sensibilità/specificità dei cut point della HbA1c per la diagnosi di diabete di tipo 2 e i coefficienti κ sono stati utilizzati per verificare la concordanza tra i valori di HbA1c e lo stato del diabete.

RISULTATI

L'età media dei partecipanti era di 69.4 ± 11.1 anni e il 43% di essi era di sesso maschile. Risultavano affetti da diabete di tipo 2, secondo i criteri ADA, 198 soggetti, non diagnosticati in precedenza. Al momento della diagnosi di diabete, l'HbA1c media risultava 6.5 ± 1.07% rispetto ai soggetti normoglicemici o con pre-diabete, i cui valori erano rispettivamente 5.9 ± 0.73% e 6.06 ± 0.75% (p < 0,001).

Nel complesso, il cut point della HbA1c di 6.5% aveva una sensibilità e specificità del 44/79% (area sottesa alla curva ROC 0.65) (Fig. 1A). Il valore soglia della HbA1c di 6.15% raggiungeva la combinazione più alta tra sensibilità (63%) e specificità (60%), non rilevando però un terzo dei soggetti affetti da diabete di tipo 2 secondo i criteri ADA e classificando erroneamente come diabetici un terzo dei soggetti non diabetici. I risultati in analisi stratificata per il sesso risultavano simili (Fig. 1B). Nell'analisi stratificata per quartili di età, la sensibilità e la specificità del cut point della HbA1c di 6.5% salivano fino a 52/95% (Fig. 1C).

Utilizzando il cut point della HbA1c di 6.5% la concordanza con la diagnosi di diabete di tipo 2 risultava bassa (il coefficiente κ era 0.119) e l'85% dei soggetti con HbA1c ≥ 6.5% risultava non affetto da

Author Affiliations: [1]Division of Epidemiology, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego, La Jolla, California; [2]Division of Endocrinology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
Corresponding author: Elizabeth Barrett-Connor, ebarrettconnor@ucsd.edu.

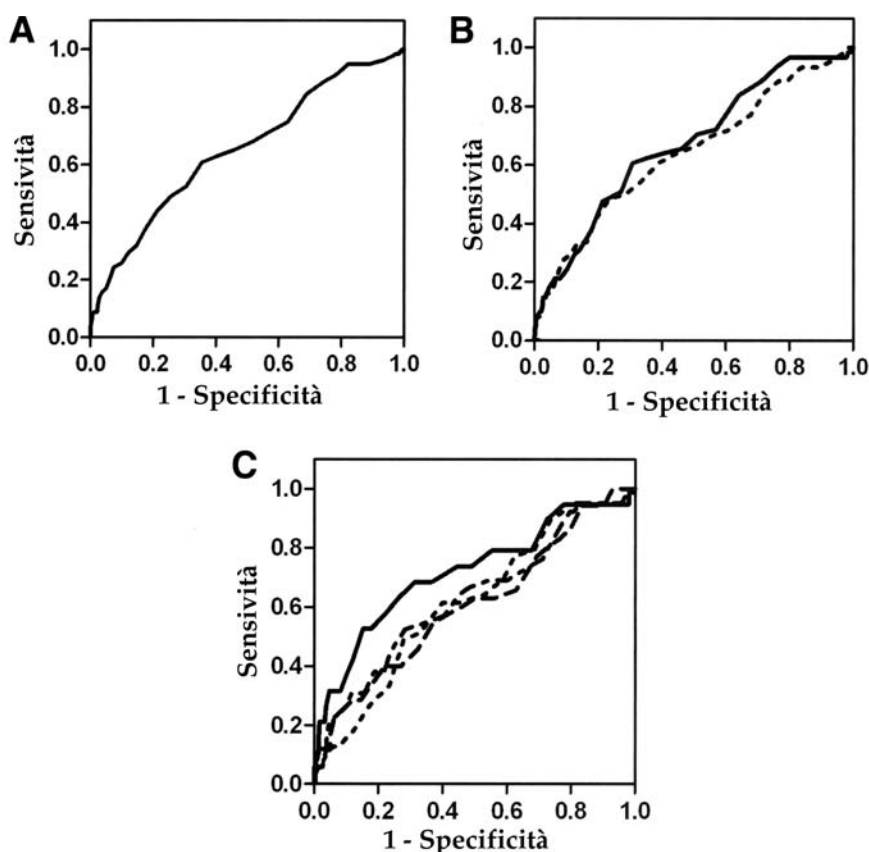



Figura 1 – *Curva ROC per la HbA1c nella diagnosi del diabete di tipo 2:* (A) *intera coorte;* (B) *uomini (—) e donne (----);* (C) *quartili per età: primo quartile (—), secondo quartile (----), terzo quartile (----) e quarto quartile (----).*

diabete di tipo 2 secondo i criteri ADA per l'OGTT e di essi il 34% aveva livelli normoglicemici. Anche quando il cut point della HbA1c di 6.5% veniva confrontato con la diagnosi di diabete di tipo 2 basata esclusivamente sulla glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dl, la concordanza risultava bassa (coefficiente κ 0.061). Lo stesso comportamento è stato osservato considerando la diagnosi del diabete di tipo 2 basata esclusivamente su di una glicemia dopo carico ≥ 200 mg/dl (coefficiente κ 0.112).

Per poter confrontare HbA1c e criteri ADA con le complicanze del diabete di tipo 2, abbiamo considerato la retinopatia prevalente nel campione. Solo l'1.8% (n = 38) di questi individui senza diabete noto presentava un qualche grado di RD; di essi, il 40% aveva HbA1c ≥ 6,5% e nessuno aveva diabete di tipo 2 in base ai criteri ADA.

CONCLUSIONI

In questa coorte di adulti anziani il cut point suggerito della HbA1c di 6.5% ha dimostrato sensibilità e specificità relativamente basse per la diagnosi di diabete di tipo 2 in tutte le fasce di età e in entrambi i sessi. Si è osservata una bassa concordanza tra la diagnosi di diabete di tipo 2 fatta con l'HbA1c e secondo i criteri ADA. Tuttavia, il 40% dei partecipanti con RD prevalente soddisfaceva i criteri della HbA1c, mentre nessuno rispondeva ai criteri OGTT.

In una recente revisione sistematica di nove studi, Bennett et al. (5) hanno riferito che il cut point della HbA1c ≥ 6.1% rispetto all'OGTT aveva una sensibilità del 78-91% e una specificità del 79-84%. Al contrario, dai dati del National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) è emerso che con livelli di HbA1c ≥ 6.5% sensibilità e specificità erano del 44/99% (11). Il presente studio ha mostrato una sensibilità simile a quella rilevata nel NHANES; tuttavia, la specificità del 79% per HbA1c ≥ 6.5% evidenziata nel nostro studio era molto inferiore a quella precedentemente segnalata. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che questi studi includevano popolazioni molto più giovani.

L'International Expert Committee Report recentemente pubblicato sul ruolo dell' HbA1c nella diagnosi di diabete di tipo 2 (6) afferma che non esiste un metodo di valutazione dei livelli di iperglicemia che può essere considerato come gold standard. In questo studio, l'85% dei partecipanti con HbA1c ≥ 6.5% non risultava classificato come diabetico secondo i criteri ADA e un terzo dei partecipanti, diabetici secondo i criteri ADA, risultava normoglicemico in base alla misurazione della HbA1c, evidenziando una significativa percentuale di errori di classificazione. Queste osservazioni sollevano due questioni: non è opportuno perdere i soggetti con alti livelli di HbA1c, considerando che la RD è più fortemente correlata alla HbA1c che alla glicemia a digiuno o all'OGTT e che la prevalenza di RD aumenta notevolmente quando i valori di HbA1c superano il 7% (6, 8). D'altra parte, con l'effettuazione dell'HbA1c invece dell'OGTT sfuggirebbe il 30% di coloro che sono già diabetici e con pre-diabete. La mancata identificazione del pre-diabete comporta la mancata opportunità di prevenire o ritardare il diabete di tipo 2 (12).

A nostra conoscenza, questo è il primo studio che valuta capacità diagnostiche dell'HbA1c in pazienti anziani. I nostri risultati sono importanti perché attualmente la popolazione anziana negli Stati Uniti rappresenta la percentuale maggiore e si prevede che avrà il maggior aumento della prevalenza di diabete di tipo 2 (13,14).

Possiamo concludere che la limitata sensibilità del test dell'HbA1c può provocare mancate o ritardate diagnosi di diabete di tipo 2, mentre l'uso degli attuali criteri OGTT non riesce ad individuare una percentuale elevata di soggetti con HbA1c > 6.5%. Sono necessari ulteriori studi e riflessioni prima di modificare gli orientamenti per la diagnosi del diabete di tipo 2.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2009; 32(Suppl. 1):S62–S67
2. Harris MI, Klein R, Welborn TA, Knuiman MW. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. Diabetes Care 1992;15:815–819
3. Norris SL, Kansagara D, Bougatsos C, Fu R; U.S. Preventive Services Task Force. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2008;148:855–868
4. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:2447–2453
5. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA(1c) as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. Diabet Med 2007;24:333–343

6. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–1334
7. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. Arch Intern Med 2007;167:1545–1551
8. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE; Australian Diabetes Obesity and Lifestyle Study Group. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. Diabetes Care 2008;31: 1349–1354
9. Kramer CK, von Mühlen D, Gross JL, Laughlin GA, Barrett-Connor E. Blood pressure and fasting plasma glucose rather than metabolic syndrome predict coronary artery calcium progression: the Rancho Bernardo Study. Diabetes Care 2009;32:141–146
10. Klein R, Klein BE, Neider MW, Hubbard LD, Meuer SM, Brothers RJ. Diabetic retinopathy as detected using ophthalmoscopy, a nonmydriatic camera and a standard fundus camera. Ophthalmology 1985;92:485–491
11. Buell C, Kermah D, Davidson MB. Utility of A1C for diabetes screening in the 1999–2004 NHANES population. Diabetes Care 2007;30:2233–2235
12. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393–403
13. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS. Diabetes trends in the U.S.: 1990–1998. Diabetes Care 2000;23:1278–1283
14. Boyle JP, Honeycutt AA, Narayan KM, Hoerger TJ, Geiss LS, Chen H, Thompson TJ. Projection of diabetes burden through 2050: impact of changing demography and disease prevalence in the U.S. Diabetes Care 2001;24:1936–1940

Il diario interattivo per il diabete: un nuovo sistema di telemedicina che rende flessibili dieta e terapia insulinica migliorando la qualità della vita

Uno studio aperto, internazionale, multicentrico, randomizzato

Maria C.E. Rossi, MSc, Pharm, Chem[1]
Antonio Nicolucci, MD[1]
Paolo Di Bartolo, MD[2]
Daniela Bruttomesso, MD[3]
Angela Girelli, MD[4]
Francisco J. Ampudia, MD[5]
David Kerr, MD[6]
Antonio Ceriello, MD[7]
Carmen De La Questa Mayor, MD[8]
Fabio Pellegrini, MSc, Stat[1]
David Horwitz, MD[9]
Giacomo Vespasiani, MD[10]

OBIETTIVO – L'impiego diffuso del conteggio dei carboidrati è limitato dal fatto che è difficile da insegnare. In questo studio abbiamo messo a confronto un diario interattivo per il diabete (DID) con il consueto conteggio dei carboidrati in termini di controllo metabolico e di peso, tempo necessario per l'educazione alimentare, qualità della vita e soddisfazione per la cura.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – Adulti con diabete di tipo 1 sono stati randomizzati al DID (gruppo A, n = 67) o a un corso standard di educazione alimentare (gruppo B, n = 63) e seguiti per 6 mesi. Un sottogruppo ha anche completato a ogni visita la SF-36 Health Survey (SF-36) e il World Health Organization-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ).

RISULTATI – Su 130 pazienti (di età 35.7 ± 9.4 anni, durata del diabete 16.5 ± 10.5 anni) 11 hanno abbandonato lo studio. Il tempo per l'educazione è risultato di 6 ore (range 2-15 h) nel gruppo A e di 12 ore (2.5-25 ore) nel gruppo B ($p = 0.07$). La riduzione dell'HbA1c è risultata simile in entrambi i gruppi (gruppo A da 8.2 ± 0.8 a 7.8 ± 0.8% e gruppo B da 8.4 ± 0.7 a 7.9 ± 1.1%, $p = 0.68$). Sono state documentate differenze non significative a favore del gruppo A per glicemia a digiuno e peso corporeo. Non si sono verificati gravi episodi di ipoglicemia. I punteggi WHO-DTSQ sono aumentati significativamente nel gruppo A (da 26.7 ± 4.4 a 30.3 ± 4.5) rispetto al gruppo B (da 27.5 ± 4.8 a 28.6 ± 5.1) ($p = 0.04$). Nei punteggi SF-36 lo stato fisico, la salute generale, il benessere e lo stato emozionale sono migliorati significativamente più nel gruppo A che nel gruppo B.

CONCLUSIONI – Il DID si è dimostrato efficace almeno quanto l'educazione tradizionale al conteggio dei carboidrati, permettendo una libertà dietetica in una maggiore percentuale di pazienti diabetici di tipo 1. Il DID è sicuro, richiede meno tempo per l'educazione ed è associato a un aumento ponderale inferiore. Il DID ha migliorato significativamente la soddisfazione per il trattamento e diversi aspetti della qualità di vita.

Diabetes Care 33: 109-115, 2010

Author Affiliations: [1]Department of Clinical Pharmacology and Epidemiology, Consorzio Mario Negri Sud, Santa Maria Imbaro (CH), Italy; [2]Diabetes Unit, Presidio Ospedaliero, Ravenna, Italy; [3]Clinical and Experimental Medicine, Policlinico Universitario, Padua, Italy; [4]Diabetes Unit, Spedali Civili, Brescia, Italy; [5]Unit of Endocrinology, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain; [6]Centre of Postgraduate Medical Research and Education, Bournemouth University, Bournemouth, U.K.; [7]Warwick Medical School, University of Warwick, Coventry, U.K.; [8]Unit of Endocrinology, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, Spain; [9]Medical and Clinical Affairs, LifeScan, Milpitas, California; [10]Diabetes Unit, Madonna del Soccorso Hospital, San Benedetto del Tronto (AP), Italy.
Corresponding author: Maria C.E. Rossi, mrossi@negrisud.it.

Il consenso riguardo al rapporto tra un attento controllo glicemico e la prevenzione delle complicanze del diabete è unanime. Secondo le linee guida dell'American Diabetes Association (1), si può ottenere un adeguato controllo metabolico non solo mediante automonitoraggio dei livelli glicemici e misurazione della HbA1c eseguiti regolarmente, ma anche grazie a un sistema che fornisca assistenza in campo nutrizionale e dia indicazioni su un corretto stile di vita, coinvolgendo i pazienti nel processo decisionale (terapia medica nutrizionale). La terapia medica nutrizionale ha lo scopo di soddisfare adeguatamente il fabbisogno energetico, incoraggiare abitudini alimentari sane e raggiungere e mantenere il miglior controllo glicemico possibile ed il giusto peso (2). Stando a quanto riportato in parecchi studi, la terapia medica nutrizionale e comportamenti alimentari corretti contribuiscono a ridurre da 0.25 a 1.0% i livelli di HbA1c nei pazienti diabetici (3–5).

In tale contesto, l'educazione al conteggio dei carboidrati rappresenta un fattore chiave (6). La conta dei carboidrati consiste nella stima in grammi dei carboidrati contenuti nei cibi assunti e nel rapportare tale stima al bolo di insulina. Tale metodo non indica una specifica percentuale di calorie da assumere sotto forma di carboidrati, poiché l'assunzione di carboidrati si basa sulle preferenze individuali, sui farmaci assunti e sul mantenimento dell'equilibrio calorico. L'unico aspetto da non trascurare consiste nel non eccedere con l'apporto calorico, onde evitare aumenti ponderali indesiderati (6–8).

La flessibilità nell'assunzione di carboidrati si traduce immediatamente in una terapia insulinica flessibile (7), nella quale ogni bolo di insulina viene dosato per corrispondere alla quantità di carboidrati assunti ad ogni pasto, adeguando al meglio la dose necessaria per il paziente. Precedenti studi hanno riscontrato che la conta dei carboidrati e la regolazione della dose di insulina ad ogni pasto danno un senso di "libertà" alimenta-

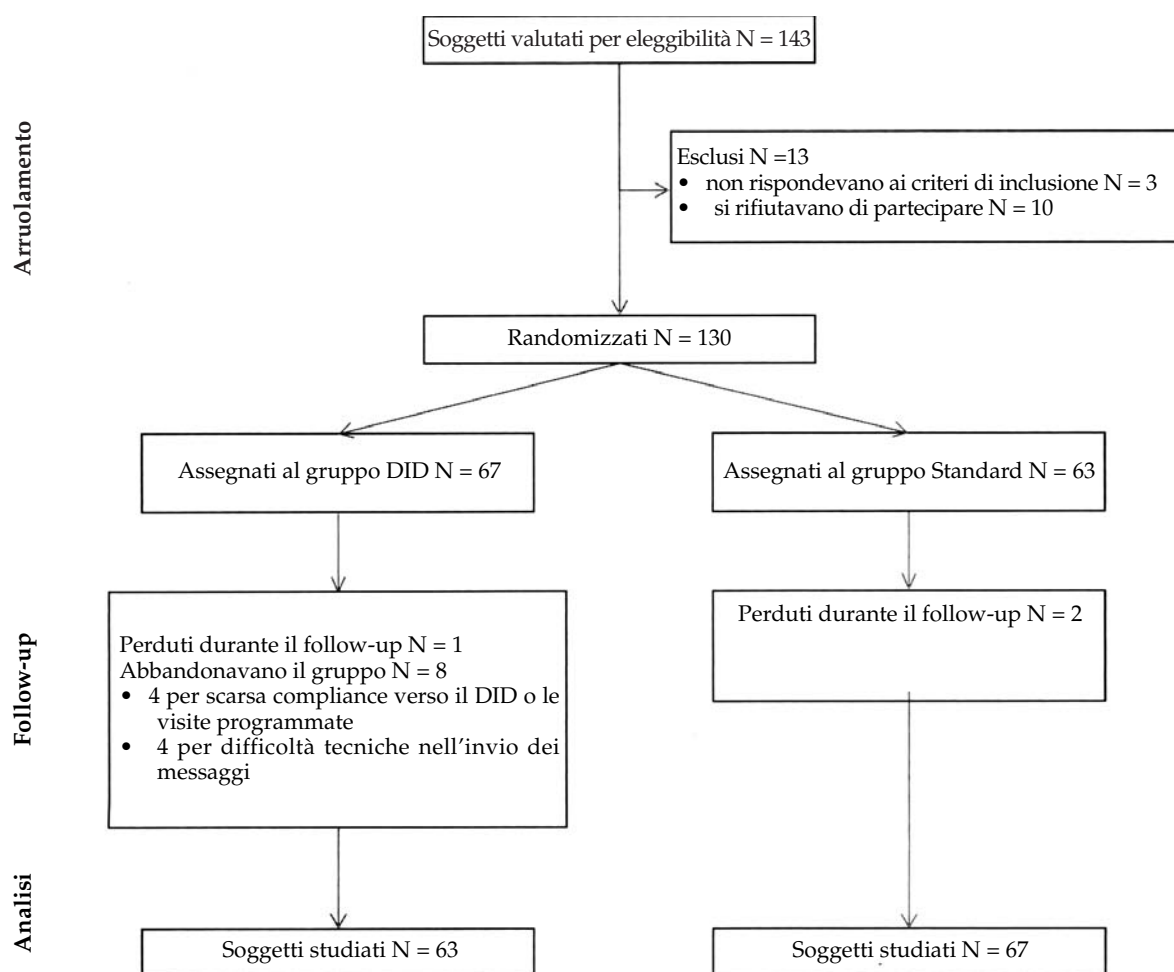



Figura 1 – *Diagramma di flusso dello studio.*

re, migliorano la qualità della vita e il controllo glicemico, senza aumentare il rischio di severi episodi di ipoglicemia o eventi cardiovascolari (9).

È tuttavia chiaro che dieta e terapia insulinica flessibili richiedono un addestramento complesso dei pazienti, che vanno educati riguardo a tipo e quantità dei carboidrati presenti nei cibi, valutazione delle porzioni dei cibi, indice glicemico, rapporto fra livelli glicemici e cibi, farmaci, attività fisica, rapporto carboidrati-insulina e specifici algoritmi per il calcolo dei boli di insulina (6,7). La complessità di tale approccio educativo limita la diffusione della conta dei carboidrati come strategia efficace per migliorare libertà alimentare, qualità della vita e controllo glicemico.

Nuove ed avanzate tecnologie possono facilitare il complesso processo educativo. I dati fino ad ora ottenuti mostrano che l'applicazione della telemedicina alla cura del diabete può diventare una realtà, ma la sua efficacia nel migliorare i livelli di HbA1c e nel mantenerli, riducendo i costi o migliorando altri aspetti della gestione del diabete, non è ancora ben chiara, a causa di alcuni aspetti del disegno degli studi da perfezionare (10,11).

Tra i nuovi dispositivi, il diario interattivo per il diabete (Diabetes Interactive Diary - DID), da installarsi sul telefono cellulare del paziente, effettua il calcolo del bolo di insulina in base ai carboidrati assunti; ha anche una funzione di telemedicina, che consente la comunicazione tra medico e paziente mediante SMS. Praticabilità, accettabilità e sicurezza del DID sono già state documentate in uno studio di Fase I (12). Il trial randomizzato da noi progettato era mirato a valutare l'efficacia del DID nel migliorare il controllo metabolico nel diabete di tipo 1, evitando gli aumenti ponderali e riducendo i tempi necessari per i corsi di istruzione. Questo studio aveva inoltre lo scopo di verificare se e quanto il DID possa contribuire a migliorare la qualità della vita.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Il sistema DID

Il DID è un nuovo strumento che svolge diverse funzioni; effettua il calcolo di carboidrati/bolo di insulina, è uno strumento tecnologico in grado di acquisire informazioni ed è un sistema di telemedicina che permette la comunicazione tra medico (generalista o diabetologo) e paziente mediante SMS. Esso permette ai pazienti di gestire la propria dieta in modo flessibile e di dosare correttamente il bolo di insulina ad ogni pasto. È inoltre dotato di un algoritmo che permette di calcolare la giusta dose di insulina basale, in base ai valori della glicemia a digiuno e in presenza di eventi di ipoglicemia.

Il DID è un software che va installato sul telefono cellulare del paziente e, come un mini computer, può trascrivere i livelli glicemici e calcolare in tempo reale

il bolo di insulina necessario; il sistema è inoltre in grado di indicare l'apporto giornaliero di carboidrati, sommando progressivamente i carboidrati assunti (Fig. 1). Ciascun paziente può decidere cosa mangiare durante il pasto, scegliendo tra i cibi elencati nel software; la conta delle calorie e dei carboidrati assunti è resa più semplice grazie a una lista di immagini dei cibi e della quantità in cui sono stati ingeriti. Grazie al rapporto carboidrati/insulina e al fattore di correzione per la glicemia, calcolato dal diabetologo su misura per il paziente, insieme alle altre informazioni già inserite nel DID (ad es., attività fisica, target glicemico, dosaggio dell'insulina e fattori specifici), il software calcolerà automaticamente la giusta quantità di insulina.

Oltre alla raccolta dei dati riguardanti le misurazioni dei livelli glicemici, l'assunzione di carboidrati e i boli di insulina, l'utilizzo del DID è caratterizzato da un regolare feedback con il paziente. I dati immagazzinati nel telefono cellulare sono infatti periodicamente inviati in formato SMS direttamente al computer del diabetologo, che li può esaminare. Il diabetologo può quindi inviare dal computer al telefono cellulare qualsiasi indicazione terapeutica e comportamentale, migliorando la comunicazione tra pazienti e medico.

Disegno dello studio ed esiti

Lo studio DID era uno studio aperto, internazionale, multicentrico, randomizzato (1:1) e in parallelo, il cui obiettivo primario era quello di stabilire se l'utilizzo del DID possa migliorare il controllo glicemico (HbA1c) in tempi più brevi e più facilmente rispetto all'approccio standard che prevede la conta dei carboidrati. Tra gli end point secondari vi erano le variazioni dei livelli di glicemia a digiuno (FBG), peso corporeo, profilo lipidico (colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi) e pressione arteriosa; in aggiunta a ciò, si sono presi in considerazione aspetti riguardanti la sicurezza (frequenza di eventi ipoglicemici e ricoveri) ed i tempi dedicati all'attività fisica. Infine, nel sottogruppo formato da pazienti italiani, sono state esaminate la qualità della vita e la soddisfazione nei riguardi del trattamento. I dati sono stati raccolti al basale e 3 e 6 mesi dopo la randomizzazione. Hanno collaborato allo studio sette cliniche diabetologiche che lavoravano in day hospital: tre in Italia, due in Inghilterra e due in Spagna. Tutti i centri hanno debitamente istruito i pazienti sulla conta dei carboidrati ed hanno utilizzato database elettronici.

Partecipanti

Secondo il disegno dello studio, ogni centro ha arruolato 20 pazienti che rispondevano ai criteri di inclusione, vale a dire diagnosi di diabete di tipo 1, età ≥ 18 anni, nessuna conoscenza riguardante la conta dei carboidrati e trattamento con terapia multiniettiva con analoghi dell'insulina ad azione rapida e lenta, o infusione continua di insulina mediante microinfusore; i pazienti automonitoravano i propri livelli glicemici almeno tre volte al giorno. Altri fattori importanti, di cui si è tenuto conto nel selezionare i pazienti, erano che vi fosse una certa dimestichezza con l'utilizzo del telefono cellulare, riscontrata dal medico stesso, e che i pazienti avessero una scheda telefonica intestata a proprio nome. Tutti i pazienti davano il proprio consenso informato scritto contemporaneamente al proprio ingresso nello studio. Venivano esclusi i pazienti trattati con insulina NPH o insulina regolare solubile, con disordini alimentari, in gravidanza, inesperti nell'utilizzo della funzione Messaggi del proprio telefono cellulare, non in grado o non disposti a dare il proprio consenso informato scritto, o con qualsiasi altra malattia o condizione che potesse interferire con l'osservazione del protocollo o il completamento dello studio.

Randomizzazione

I pazienti eleggibili venivano assegnati a random al programma standardizzato di istruzione al conteggio dei carboidrati o all'utilizzo del DID. La randomizzazione veniva effettuata mediante una telefonata al centro di coordinamento. Le liste random erano stratificate per centro. Per assicurare un'eguale distribuzione tra i centri è stata utilizzata la randomizzazione a blocchi permutati.

Interventi

I pazienti randomizzati al gruppo sperimentale seguivano un corso sull'utilizzo del DID che consisteva in tre incontri col medico e/o dietologo entro un periodo di massimo 2 settimane.

I pazienti randomizzati al gruppo di controllo seguivano il corso di istruzione standard normalmente impartito presso il centro, della durata massima di 3 mesi. Prima dell'inizio dello studio, i ricercatori si sono riuniti per fissare alcune regole fondamentali riguardo al corso di istruzione, al rapporto carboidrati-insulina e al fattore di correzione.

Raccolta dei dati

All'ingresso nello studio (visita 0), a 3 mesi (1ª visita) e a 6 mesi (2ª visita) le informazioni di carattere clinico venivano trascritte su appositi moduli utilizzati per i case report. Le informazioni raccolte al controllo basale erano sociodemografiche (età, sesso e livello di istruzione) e cliniche (durata del diabete, terapia insulinica, presenza e grado di severità di complicanze del diabete, comorbidità e trattamenti concomitanti). Ad ogni visita venivano effettuate le misurazioni di pressione arteriosa, peso corporeo, FBG, HbA1c e profilo lipidico. Tutti i suddetti parametri venivano misurati con metodi standard in ciascun laboratorio. Al termine dello studio sono state raccolte ulteriori informazioni, tra cui il numero di contatti tra paziente e diabetologo (mediante SMS o avvenuti di persona) ed ogni episodio di ipoglicemia grave che richiedeva un intervento medico.

Sub-studio sulle variazioni della qualità della vita correlate allo stato di salute

Le variazioni della qualità della vita legate allo stato di salute sono state esaminate nel sottogruppo dei pazienti italiani, mediante questionari generici (SF-36 Health Survey [SF-36]) e specifici riguardo al diabete (World Health Organization-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire [WHO-DTSQ]):

- Il questionario SF-36 è tra i più largamente utilizzati per la valutazione della qualità della vita legata alle condizioni di salute, ed è composto da 36 punti che coprono otto sfere: efficienza fisica, limitazioni del ruolo fisico causate dai problemi di salute, dolore fisico, percezione della propria condizione generale di salute, vitalità, efficienza sociale, limitazioni del ruolo sociale causate dai problemi di salute e salute mentale (13). Gli score ottenuti da queste otto sfere possono essere ulteriormente aggregati in due blocchi fondamentali: conzione fisica e stato mentale (13). I relativi score aggregati vengono trasformati in score basati sulla normalità (50 ± 10 media ± SD), con score più alti che indicano un maggiore benessere psico-fisico. Il questionario SF-36 è stato utilizzato in studi di popolazione in molte differenti condizioni cliniche, mostrando eccellenti proprietà psicometriche (14). È stato tradotto e convalidato in parecchie lingue, tra cui anche l'italiano (15).
- Il questionario WHO-DTSQ è stato espressamente progettato per valutare la soddisfazione da parte del paziente riguardo al proprio regime di trattamento del diabete e può essere utilizzato sia nei pazienti con diabete di tipo 1 che di tipo 2 (16). In origine il suo scopo era quello di individuare variazioni nella soddisfazione riguardo alle modifiche delle modalità di trattamento, ma si è rivelato appropriato anche per confrontare i livelli di soddisfazione fra soggetti sottoposti a regimi di trattamento diversi. È

in otto punti, sei dei quali sono riassunti in un singolo score che va da 0 (molto insoddisfatto) a 36 (molto soddisfatto). Gli altri due punti, che vanno presi singolarmente, valutano la frequenza percepita di eventi di iperglicemia e di ipoglicemia. La versione italiana del questionario WHO-DTSQ è stata validata in pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2, dimostrando adeguate proprietà psicometriche (17).

Analisi statistica

L'entità del campione è stata valutata presumendo una differenza media tra i gruppi dello 0.5% nei livelli di HbA1c dopo 3 mesi ed una SD dell'HbA1c di 1.0 (derivata dallo studio pilota del DID). Premesso ciò, erano necessari 63 pazienti per gruppo per avere un potere statistico dell'80% ($\alpha = 0.05$). Tenendo conto di una percentuale di pazienti che si sarebbero ritirati dallo studio del ~10%, si sono dovuti arruolare nello studio 70 pazienti per gruppo. L'analisi era condotta su tutti i pazienti randomizzati, secondo il principio dell'intenzione riguardo al trattamento. Per i pazienti perduti nel corso del follow-up si sono utilizzate le ultime informazioni disponibili, raccolte all'ultimo controllo. Il confronto tra i livelli dell'HbA1c ed altri end point secondari tra i gruppi veniva effettuato 3 e 6 mesi dopo la randomizzazione in base al Mann-Whitney U test. Le differenze tre gruppi riscontrate 3 e 6 mesi dopo la randomizzazione venivano valutate utilizzando il Wilcoxon signed-rank test. Poiché si era ipotizzato che l'utilizzo della telemedicina avrebbe contribuito a raggiungere gli obiettivi desiderati in tempi più brevi, le differenze medie tre gruppi a 3 e 6 sono state confrontate separatamente, invece di utilizzare le misurazioni ripetute dell'ANOVA.

RISULTATI

I soggetti reclutati erano complessivamente 130 (Fig. 1). Il numero era lievemente inferiore a quello previsto (130 vs. 140), a causa di problemi organizzativi in due centri. Tuttavia, poiché i risultati mostrano una SD dell'HbA1c dello 0.76% e la percentuale di dropout era dell'8.5%, la validità dello studio a posteriori per riscontrare una differenza tra i gruppi dello 0.5% nei livelli di HbA1c era del 95%. Lo studio aveva inoltre un potere statistico dell'80% per riscontrare una differenza tra i gruppi nei livelli di HbA1c dello 0.38%.

Le caratteristiche dei pazienti secondo il braccio di randomizzazione sono mostrate nella Tabella 1. Fra i due gruppi non vi erano differenze riguardo a caratteristiche sociodemografiche e cliniche, fatta eccezione per livelli di trigliceridi lievemente più alti nel gruppo DID. Fra i pazienti del braccio DID vi era anche una maggiore prevalenza di retinopatia e neuropatia sintomatica, sebbene non a livello di significatività statistica.

Tabella 1 – Caratteristiche dei pazienti per braccio di trattamento

	DID	Standard	*P**
n	67	63	
Sesso maschile (%)	44.8	41.0	0.67
Età (anni)	35.4 ± 9.5	36.1 ± 9.4	0.63
Titolo di studio conseguito (%)			0.23
Basso (inferiore al diploma di maturità)	18.8	17.7	
Intermedio (inferiore alla laurea universitaria)	68.7	58.1	
Alto (laurea universitaria)	12.5	24.2	
Durata	17.1 ± 10.3	15.8 ± 10.7	0.37
Analoghi dell'insulina ad azione rapida o a lento rilascio (%)	80.6	80.9	0.96
Infusione continua sottocutanea(%)	19.4	19.1	0.96
Automonitoraggio (anni)	14.7 ± 7.3	13.2 ± 8.4	0.10
Numero di controlli glicemici giornalieri	2.3 ± 1.1	2.4 ± 1.1	0.77
HbA1c (%)	8.2 ± 0.8	8.4 ± 0.7	0.19
Glicemia a digiuno (mg(dl)	183 ± 86	177 ± 68	0.62
Pressione sistolica (mmHg)	122 ± 17	120 ± 11	0.50
Pressione diastolica (mmHg)	74 ± 7	74 ± 8	0.72
Peso (kg)	69.9 ± 12	69.4 ± 11.9	0.98
Colesterolo totale (mg/dl)	180 ± 30	184 ± 34	0.40
Trigliceridi (mg/dl)	95 ± 55	80 ± 54	0.03
Colesterolo HDL (mg/dl)	58 ± 15	61 ± 16	0.15
Colesterolo LDL (mg/dl)	102 ± 28	106 ± 27	0.37
Retinopatia (%)	28.8	20.6	0.28
Complicanze agli arti inferiori (%)	0	1.6	0.34
Nefropatia (%)	4.6	3.2	0.67
Neuropatia sintomatica (%)	9.1	3.2	0.17

I dati sono medie ± SD o frequenza. *I valori di P si riferiscono al χ^2 test per variabili categoriche o al Mann-Whitney U test per variabili continue.

I pazienti che abbandonavano lo studio erano 11, 2 nel gruppo standard e 9 nel gruppo DID (Fig. 1). Entrambi i pazienti del gruppo di controllo abbandonavano lo studio durante il follow-up. Nel gruppo DID, 2 avevano difficoltà con l'utilizzo del sistema DID, 4 con l'invio degli SMS a causa di una scarsa copertura del segnale nella propria area di residenza, 2 per mancata presentazione alle visite programmate e 1 per un cambio di residenza. Le variazioni tra i gruppi e all'interno di ciascun gruppo dopo 3 e 6 mesi sono riportate nella Tabella 2.

È stata documentata una significativa riduzione dei livelli di HbA1c di ~0.5% in entrambi i gruppi dopo 3 mesi, che si è mantenuta fino al termine dello studio. Questo miglioramento del controllo metabolico è stato ottenuto dedicando all'istruzione sulla conta dei carboidrati una media (range) di 6 (2–15) h nel gruppo DID e 12 (2.5–25) h nel gruppo standard (P = 0.07). Inoltre, dopo 6 mesi vi era una diminuzione non significativa dei livelli di FBG nel gruppo DID (da 182.8 ± 85.6 a 162.9 ± 67.0 mg/dl) e un aumento non significativo nel gruppo standard (da 176.9 ± 68.4 a 186.3 ± 79.1 mg/dl) (valore di P tra i gruppi = 0.13). L'aumento ponderale era minore nel gruppo DID (0.7 ± 3.6 kg) rispetto al gruppo standard (1.5 ± 2.3 kg), ma tale differenza non aveva significatività statistica (P = 0.22). E ancora, nonostante non abbiamo riscontrato differenze tra i due gruppi nelle dosi giornaliere medie di insulina ad azione rapida (gruppo DID 20.6 ± 8.2 IU/die e gruppo standard 20.1 ± 7.8 IU/die; P = 0.92), le dosi giornaliere medie di insulina a lento rilascio erano inferiori nel gruppo DID rispetto al gruppo standard, sebbene anche qui non si sia raggiunta la significatività statistica (gruppo DID 17.4 ± 7.4 IU/die e gruppo standard 21.4 ± 10.0 IU/die; P = 0.12). Il gruppo DID mostrava una significativa riduzione dei livelli di trigliceridi rispetto al gruppo standard; non si sono documentate altre variazioni tra i gruppi.

Sono state prese in considerazione anche le variazioni all'interno dei gruppi. Il gruppo DID mostrava in genere a tendenza verso un miglioramento lieve, non significativo, riguardo a tutte le misurazioni prese in considerazione, laddove nel gruppo standard tutti i parametri, fatta eccezione per la pressione diastolica e il colesterolo HDL, tendevano a un lieve aumento al termine dello studio.

Nessun paziente dell'uno o dell'altro

Tabella 2 – *Differenze tra i gruppi ed internamente a ciascun gruppo dei parametri clinici e degli score relativi alla qualità della vita alla 1ª e alla 2ª visita dopo il controllo basale*

	Gruppo DID –			Gruppo standard			P					
							Tra i gruppi*		All'interno del gruppo DID†		All'interno del gruppo standard†	
	Basale	3 mesi	6 mesi	Basale	3 mesi	6 mesi	3 mesi vs. 0	6 mesi vs. 0	3 mesi vs. 0	6 mesi vs. 0	3 mesi vs. 0	6 mesi vs. 0
n		67			63							
HbA1c (%)	8.2 ± 0.8	-0.5 ± 0.8	-0.4 ± 0.9	8.4 ± 0.7	-0.4 ± 0.6	-0.5 ± 1	0.95	0.68	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.0002
FBG (mg/dl)	182.8 ± 85.6	-1.7 ± 105	-22 ± 99.8	176.9 ± 68.4	3.8 ± 94.7	15.5 ± 90.8	0.83	0.13	0.92	0.13	0.81	0.39
Pressione sistolica (mmHg)	121.5 ± 12.8	-1.8 ± 13.7	- 0.8 ± 8.6	119.2 ± 11.5	04 ± 11	0.7 ± 11.5	0.19	0.71	0.63	0.60	0.70	0.51
Pressione diastolica (mmHg)	74.4 ± 7.5	-2.4 ± 7.9	-1.3 ± 6.5	74.1 ± 7.6	-2.3 ± 6.8	-1.1 ± 7.6	0.83	0.89	0.0004	0.16	0.01	0.27
Colesterolo totale (mg/dl)	179.5 ± 29.9	-3.8 ± 29.1	-3.6 ± 32.3	184.3 ± 34	3.1 ± 26.6	2.7 ± 28.9	0.15	0.33	0.96	0.47	0.31	0.42
Colesterolo HDL (mg/dl)	57.6 ± 15.3	0.9 ± 9.4	1.6 ± 8.5	61.1 ± 16.4	-1.7 ± 9.8	4.8 ± 10.3	0.49	0.14	0.57	0.11	0.15	0.0005
Colesterolo LDL (mg/dl)	101.9 ± 28	-0.8 ± 26.4	-3.4 ± 29.1	105.8 ± 27.4	5.7 ± 23.3	0.3 ± 27.6	0.26	0.79	0.18	1.0	0.05	0.05
Trigliceridi (mg/dl)	94.5 ± 54.9	-10.7 ± 48.8	-10.7 ± 56.1	79.9 ± 54	1.9 ± 43.7	8.2 ± 43.4	0.06	0.04	0.30	0.17	0.69	0.15
Peso (kg)	69.9 ± 11.8	-0.1 ± 3.8	0.7 ± 3.6	69.4 ± 11.9	0.7 ± 1.9	1.5 ± 2.3	0.15	0.22	0.30	0.16	0.006	<0.0001
DTSQ‡												
Score	26.7 ± 4.4	1.8 ± 3.6	3.4 ± 4.2	27.5 ± 4.8	0.6 ± 3.9	1 ±	4 0.2	0.04	0.009	0.0002	0.43	0.17
Iperglicemia	3.6 ± 1.6	-1 ± 1.4	-0.4 ± 1.7	3.1 ± 1.3	-0.3 ± 1.7	0.2 ± 1.8	0.05	0.19	0.0006	0.21	0.23	0.50
Ipoglicemia	2.3 ± 1.1	0.4 ± 1.3	0.5 ± 1.7	2.5 ± 1.5	-0.2 ± 1.6	-0.1 ± 1.7	0.08	0.16	0.19	0.12	0.51	0.76
SF-36‡												
Efficienza fisica	90 ± 13.3	-3.3 ± 16.8	4.3 ± 12.3	94.1 ± 8.3	-0.7 ± 11.8	0.2 ± 7.3	0.95	0.22	0.28	0.10	0.76	0.89
Ruolo e salute fisica	72.5 ± 36.2	8.7 ± 38.0	7.1 ± 43.0	85.8 ± 27.6	-12.1 ± 38.2	0 ± 28.3	0.05	0.27	0.26	0.49	0.09	0.96
Dolore fisico	78.4 ± 21.5	3.9 ± 18.3	-2.2 ± 23.9	71.2 ± 19.2	-2.5 ± 21.4	10 ± 25.5	0.35	0.09	0.29	0.51	0.67	0.04
Condizioni di salute	56 ± 23.3	4.8 ± 8.9	6.5 ± 16.8	61.4 ± 16.4	-2.8 ± 13.1	-4.6 ± 14.7	0.02	0.02	0.009	0.06	0.30	0.08
Vitalità	57.8 ± 15.8	4.3 ± 10.5	8.2 ± 17.9	66.7 ± 15.7	-5.1 ± 13.9	0.3 ± 14.1	0.02	0.1	0.04	0.04	0.07	0.91
Efficienza sociale	73.3 ± 17.3	0.9 ± 16.0	4.5 ± 23.1	76.3 ± 20.3	4.3 ± 19.8	3.3 ± 22.2	0.53	0.8	0.82	0.35	0.22	0.42
Ruolo e stato emotivo	60 ± 36.5	14.9 ± 40.4	17.9 ± 52.5	83.9 ± 27.8	-4 ± 22.6	-4 ± 35.5	0.02	0.05	0.07	0.14	0.33	0.51
Salute mentale	68.7 ± 16.3	-0.3 ± 10.9	4 ± 19.2	70.8 ± 14.9	-1.4 ± 12.1	-0.8 ± 12.8	0.67	0.23	0.82	0.33	0.59	0.73
Score per la componente fisica	50.3 ± 8.9	1.3 ± 6.6	0.6 ± 7.3	50.6 ± 4.9	-1.7 ± 7.0	1 ± 4.9	0.09	0.77	0.39	0.72	0.27	0.27
Score per la componente mentale	43.5 ± 10.6	2.2 ± 8.1	4.2 ± 12.5	48.1 ± 8.1	-0.3 ± 6.8	-0.8 ± 10.2	0.18	0.14	0.16	0.11	0.84	0.70

I dati sono medie ± SD. Le colonne riferite ai 3 mesi e ai 6 mesi riportano le variazioni medie alla 1ª visita e alla 2ª visita rispetto ai valori basali (0). *I valori di P si riferiscono al Mann-Whitney U test. † I valori di P si riferiscono al Wilcoxon signed-rank test. ‡I questionari sono stati sottoposti a un sottogruppo di 60 pazienti (30 nel gruppo DID e 30 nel gruppo standard).

gruppo veniva ricoverato in ospedale durante lo studio e nessuno riferiva episodi di ipoglicemia severa, per i quali fosse necessaria assistenza. In ciascun gruppo, due pazienti riferivano episodi di ipoglicemia lieve (P = 0.93).

La quantità media (range) di SMS inviati da ciascun paziente era di 52 messaggi (6–75), mentre in media i messaggi inviati dal medico erano 39 (22–70). In altre parole, i pazienti inviavano circa 2 messaggi/settimana al proprio medico, e il medico rispondeva regolarmente per confermare la terapia o per modificare i parametri impostati nel DID (rapporto carboidrati-insulina, fattore di sensibilità insulinica e/o target glicemico). In termini di costi per il paziente, presumendo un costo di 10–15 centesimi di per messaggio e considerando che in media ciascun paziente inviava 52 messaggi, complessivamente il costo sostenuto non era superiore all'importo di 8.

I risultati della valutazione della qualità della vita effettuata nel subcampione di 60 pazienti reclutati nei centri in Italia sono riportati nella Tabella 2. Le caratteristiche cliniche e sociodemografiche riscontrate al basale non differivano tra i due gruppi. È stata documentata una differenza statisticamente significativa a favore del gruppo DID inerente la soddisfazione riguardo al trattamento, in base allo score del questionario WHO-DTSQ. Analogamente, lo score che valutava la frequenza percepita di episodi di iperglicemia risultava significativamente ridotto dopo 3 mesi nel gruppo DID ma non nel gruppo di controllo. Parecchie sottosezioni dell'SF-36 (ruolo fisico, condizione generale di salute, vitalità e ruolo emotivo) mostravano inoltre significativi miglioramenti nel gruppo DID rispetto al gruppo standard.

Inoltre, i confronti all'interno dei gruppi prima e dopo lo studio hanno sottolineato gli effetti benefici del DID nel gruppo sperimentale espressi dagli score ottenuti col questionario WHO-DSTQ, riguardo a frequenza percepita di episodi di iperglicemia, percezione della condizione generale di salute e vitalità; tutti gli score, invece, all'interno del gruppo standard mostravano a 3 mesi una tendenza al peggioramento, senza tuttavia raggiungere livelli di significatività statistica.

CONCLUSIONI

La complessità dell'approccio educativo necessario per insegnare la conta dei carboidrati e, di conseguenza, l'aggiustamento del bolo di insulina, può rappresentare un ostacolo per molti pazienti, limitandone in tal modo la possibilità di diffusione come efficace strumento di autogestione del diabete. Il calcolatore carboidrati/bolo di insulina è abbinato ad un sistema di telemedicina che utilizza SMS. Attualmente la più comune forma di comunicazione tra paziente e diabetologo è rappresentata dal diario alimentare in forma cartacea, spesso percepito come un documento noioso e non adeguatamente compilato; inoltre, anche quando esso sia sufficientemente esauriente, non si possono effettuare aggiustamenti dei boli di insulina e dello stile di vita su base giornaliera (18). Il DID è invece installato sul telefono cellulare del paziente, che è uno strumento familiare già utilizzato dalla maggior parte dei soggetti nella propria vita quotidiana. Il DID facilita non solo la trascrizione automatica delle misurazioni glicemiche, dei carboidrati e dell'insulina assunti, ma anche lo scambio di informazioni tra paziente e medico mediante SMS. A tal proposito, sebbene alcuni studi non molto estesi abbiano valutato l'efficacia dei sistemi di telemedicina principalmente sulla base della trasmissione dei livelli glicemici automonitorati e del feedback da parte del medico (10), questo, per quanto ne sappiamo, è il primo studio effettuato su uno strumento polivalente, che sostituisce il classico approccio all'aggiustamento dei boli di insulina.

Dei nostri dati si evince che il DID può rappresentare uno strumento utile, dotato di parecchie caratteristiche che contribuiscono a dare al paziente una percezione di libertà riguardo alla propria dieta e di flessibilità nel dosaggio dell'insulina. Il nostro studio pilota ha precedentemente mostrato che il sistema è sicuro, di facile utilizzo e ben accettato dalla grande maggioranza dei pazienti. Alla luce dei nuovi risultati ottenuti si può affermare che l'efficacia dell'utilizzo del DID sia quantomeno analoga a quella dell'approccio educativo tradizionale alla conta dei carboidrati per ridurre i livelli di HbA1c, apportando nel contempo vari benefici. Innanzitutto, esso ha risparmiato ai pazienti le complessità della conta dei carboidrati e degli aggiustamenti dei boli di insulina, dimezzando i tempi dedicati all'istruzione, e potenzialmente aumentando il numero di pazienti diabetici di tipo 1 convertibili a questo metodo. Va notato che, nonostante l'alta percentuale di dropout nel gruppo DID, erano solo due i pazienti che non terminavano lo studio per via delle difficoltà incontrate nell'utilizzo del sistema di telemedicina, così confermando che questo sistema può essere utilizzato facilmente da gran parte dei pazienti.

In secondo luogo, l'utilizzo del DID è stato associato a una diminuzione ponderale, probabilmente grazie alla diminuzione della dose di insulina a lento rilascio. È importante puntualizzare che, nonostante tale diminuzione, i pazienti assegnati al gruppo DID mostravano più bassi livelli di FPG nel corso dello studio, mentre i suddetti livelli erano lievemente aumentati nel gruppo di controllo. Tale osservazione è importante alla luce delle necessità di adottare strategie terapeutiche mirate al raggiungimento di un buon controllo metabolico minimizzando allo stesso tempo la quantità di insulina.

In terzo luogo, l'utilizzo del DID è risultato associato a significativi miglioramenti riguardo a parecchie componenti mentali e fisiche contemplata dal questionario SF-36 Health Survey, rispetto al gruppo standard. Ciò si traduce in un marcato miglioramento della soddisfazione riguardo al trattamento, suggerendo in tal modo che l'utilizzo della telemedicina può aumentare il livello di accettazione del trattamento insulinico, aiutando i pazienti a convivere con la malattia.

Alcune limitazioni di questo studio vanno discusse. Per prima cosa, non siamo stati in grado di misurare l'efficacia del DID nel ridurre la variabilità glicemica. Permettendo una maggiore flessibilità, infatti, si può ipotizzare che la telemedicina abbia prodotto effetti positivi anche sulle escursioni glicemiche postprandiali. Inoltre, anche se i ricercatori avevano prefissato specifiche linee guida nel corso del loro incontro precedente allo studio, l'approccio educativo nei confronti del DID è stato influenzato dalle diverse impostazioni dei singoli centri in diverse nazioni, con differenze nei tempi dedicati ai corsi di istruzione. A questo scopo la randomizzazione era stratificata per centri, per non influenzare il confronto tra la telemedicina e l'approccio tradizionale.

In conclusione, il DID è risultato avere quantomeno la stessa efficacia della tradizionale istruzione alla conta dei carboidrati, consentendo una certa libertà nella dieta per un maggior numero di pazienti diabetici di tipo 1. Il DID ha richiesto meno tempo per l'istruzione e non ha aumentato il rischio di episodi di ipoglicemia. Il DID ha inoltre migliorato significativamente la soddisfazione nei riguardi del trattamento e la percezione di parecchi aspetti della qualità della vita. Sono necessari ulteriori studi per acquisire maggiori certezze riguardo agli effetti del DID su FBG, peso corporeo e boli di insulina.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2008. Diabetes Care 2008;31(Suppl. 1):S12–S54
2. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell

JD, Chiasson JL, Garg A, Holzmeister LA, Hoogwerf B, Mayer-Davis E, Mooradian AD, Purnell JQ, Wheeler M. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care 2002;25:148–198
3. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M, Snetselaar L, Splett P, Wylie-Rosett J. Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practice and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group.J Am Diet Assoc 1998; 98:62–70; quiz 71–72
4. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II patients with diabetes. UKPDS Group. Metabolism 1990;39:905–912
5. Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1993; 16:1453–1458
6. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. J Am Diet Assoc 1998;98:897–905
7. Chiesa G, Piscopo MA, Rigamonti A, Azzinari A, Bettini S, Bonfanti R, Viscardi M, Meschi F, Chiumello G. Insulin therapy and carbohydrate counting. Acta Biomed 2005;76(Suppl. 3):44–48
8. Wheeler ML, Pi-Sunyer FX. Carbohydrate issues: type and amount. J Am Diet Assoc 2008;108:S34–S39
9. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: Dose Adjustment for normal Eating (DAFNE) randomised controlled trial. BMJ 2002;325:746–757
10. Farmer A, Gibson OJ, Tarassenko L, Neil A. A systematic review of telemedicine interventions to support blood glucose self-monitoring in diabetes. Diabet Med 2005; 22:1372–1378
11. Mair F, Whitten P. Systematic review of studies of patient satisfaction with telemedicine. BMJ 2000;320:1517–1520
12. Rossi MC, Nicolucci A, Pellegrini F, Bruttomesso D, Bartolo PD, Marelli G, Dal Pos M, Galetta M, Horwitz D, Vespasiani G. Interactive diary for diabetes: a useful and easy-to-use new telemedicine system to support the decision-making process in type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther 2009;11:19–24
13. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. Med Care 1992;30:473–483
14. McHorney CA, Ware JE Jr, Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. Med Care 1994;32:40–66
15. Apolone G, Mosconi P. The Italian SF-36 Health Survey: translation, validation and norming. J Clin Epidemiol 1998;51: 1025–1036
16. Bradley C. Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ). In *Handbook of Psychology and Diabetes*. Bradley C, Ed. Chur, Switzerland, Harwood, 1994, p. 111–132
17. Nicolucci A, Giorgino R, Cucinotta D, Zoppini G, Muggeo M, Squatrito S, Corsi A, Lostia S, Pappalardo L, Benaduce E, Girelli A, Galeone F, Maldonato A, Perriello G, Pata P, Marra G, Coronel GA. Validation of the Italian version of the WHO-Well-Being Questionnaire (WHO-WBQ) and the WHO-Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (WHO-DTSQ). Diabetes Nutr Metab 2004;17:235–243
18. Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient non-compliance with paper diaries. BMJ 2002; 324:1193–1194

La chirurgia bariatrica riduce lo stress ossidativo attenuando le fluttuazioni glicemiche acute nelle 24-h in pazienti obesi con diabete di tipo 2

RAFFAELE MARFELLA, MD, PHD[1]
MICHELANGELA BARBIERI, MD, PHD[1]
ROBERTO RUGGIERO, MD[2]
MARIA ROSARIA RIZZO, MD, PHD[1]
RODOLFO GRELLA, MD, PHD[1]
ANNA LICIA MOZZILLO, MD[2]
LUDOVICO DOCIMO, MD[2]
GIUSEPPE PAOLISSO, MD, PHD[1]

OBIETTIVO – Abbiamo valutato gli effetti della chirurgia bariatrica malassorbitiva sulle fluttuazioni glicemiche giornaliere e sullo stress ossidativo in pazienti obesi con diabete di tipo 2.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – Il monitoraggio continuo sottocutaneo della glicemia per 48 h è stato effettuato in pazienti diabetici di tipo 2 (n = 36) prima dell'intervento di diversione biliopancreatica (BPD) e a distanza di 1 mese da quest'ultimo, o dopo un'analoga perdita di peso indotta dalla dieta (n = 20). Durante il monitoraggio continuo sottocutaneo della glicemia si è osservata l'ampiezza media delle escursioni glicemiche e lo stress ossidativo (nitrotirosina). Durante un pasto standard sono stati misurati i livelli di peptide simile al glucagone (GLP)-1, glucagone e insulina.

RISULTATI – La diminuzione dei livelli glicemici a digiuno e postprandiali è risultata analoga tra il gruppo sottoposto a chirurgia bariatrica e quello sottoposto a dieta. Si è verificato un notevole aumento del GLP-1 nel periodo interprandiale nei pazienti trattati chirurgicamente rispetto a quelli trattati con la dieta ($P < 0.01$). Durante il periodo interprandiale, nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico la secrezione di glucagone era maggiormente soppressa rispetto al gruppo sottoposto a dieta ($P < 0.01$). La diminuzione dell'ampiezza media delle escursioni glicemiche e dei livelli di nitrosina era maggiore dopo la BPD rispetto alla dieta ($P < 0.01$).

CONCLUSIONI – La riduzione dello stress ossidativo in seguito a diversione biliopancreatica sembra essere correlata all'attenuazione delle fluttuazioni glicemiche, risultante dal bypass intestinale.

Diabetes Care 33: 287-289, 2010

Recenti evidenze suggeriscono che acute fluttuazioni dei livelli glicemici attorno a un valore medio, con iperglicemie intermittenti nell'arco della giornata, e l'obesità, che attiva lo stress ossidativo, potrebbe giocare un ruolo importante riguardo alle malattie cardiovascolari nei pazienti con diabete di tipo 2 (1–3). Di conseguenza, oggi è fortemente raccomandata una strategia terapeutica ad ampio raggio allo scopo di ridurre le diverse componenti della disglicemia (HbA1c, glicemia a digiuno e postprandiale, variabilità glicemica). Sono stati osservati miglioramenti nel controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 in seguito a chirurgia bariatrica malassorbitiva (4), ma non vi sono studi che hanno esaminato gli effetti della chirurgia sulle fluttuazioni glicemiche nell'arco della giornata e sulla produzione di stress ossidativo. Poiché la strategia dell'attenuazione delle fluttuazioni glicemiche giornaliere è mirata a normalizzare l'attività incretinica nell'arco della giornata (5), questo studio aveva lo scopo di valutare l'efficacia della diversione biliopancreatica (BPD), quale chirurgia bariatrica malassorbitiva, sul peptide simile al glucagone (GLP)-1 e sul glucagone, così come sull'attivazione dello stress ossidativo (nitrotirosina) e sulle fluttuazioni glicemiche giornaliere osservate durante monitoraggio continuo sottocutaneo della glicemia in pazienti obesi con diabete di tipo 2.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Lo studio è stato condotto su un totale di 56 pazienti obesi con diabete di tipo 2 (BMI >40 kg/m^2), eleggibili per la BPD, non trattati con insulina, exenatide o inibitori della dipeptil-peptidasi 4. Tutti i partecipanti davano il proprio consenso informato scritto, con l'approvazione del Comitato etico. Un gruppo è stato osservato prima dell'intervento di GBP ed 1 mese dopo quest'ultimo (gruppo chirurgico, n = 36). Un secondo gruppo, che soddisfaceva gli stessi criteri di reclutamento, è stato osservato prima e dopo un calo ponderale di 10 kg indotto da dieta (gruppo dieta, n = 20). Tutti i partecipanti hanno scelto liberamente se sottoporsi alla dieta o all'intervento chirurgico. Nel gruppo sottoposto a dieta, l'assunzione calorica media giornaliera raccomandata era di 1.100 kcal (da 1.050 a 1.250 kcal). La dieta raccomandata era composta al 55% da carboidrati, 30% lipidi e 15% proteine, e l'andamento era seguito mediante controlli in day hospital fino al calo di 10 kg. Il gruppo trattato chirurgicamente era stato sottoposto a BPD, eseguita come descritto in precedenza (6). Tutti i pazienti ricevevano lo stesso regime nutrizionale per via parenterale (1.400 kcal/die) durante i 6 giorni successivi all'intervento; veniva poi raccomandato lo stesso regime calorico del gruppo sottoposto a dieta. Le misurazioni mediante monitoraggio continuo sottocutaneo della glicemia (Glucoday, Menarini, Italia) erano condotte per 3 giorni consecutivi, al basale ed entro 1 mese dopo l'intervento chirurgico, o dopo un calo ponderale di 10 kg nei pazienti sottoposti a dieta. È stata utilizzata l'ampiezza media delle escursioni glicemiche (MAGE), descritta da Service et al. (7), per misurare le fluttuazioni glicemiche tra glicemia a digiuno (FPG), glicemia postprandiale (PPG) e periodi interprandiali diurni e notturni

Author Affiliations: [1]Department of Geriatrics and Metabolic Diseases, Second University of Naples, Naples, Italy; [2]Department of Surgery, Second University of Naples, Naples, Italy.
Corresponding author: Raffaele Marfella, raffaele.marfella@unina2.it.

Tabella 1 – ***Caratteristiche cliniche e profilo metabolico precedentemente alla diversione biliopancreatica e 1 mese dopo quest'ultima, o dopo calo ponderale di 10 kg***

	Gruppo sottoposto a diversione biliopancreatica			Gruppo sottoposto a dieta		
	Basale	**Dopo 1 mese**	**P**	**Basale**	**Dopo calo ponderale di 10-kg**	**P**
Età (anni)	45 ± 8	—	—	46 ± 6	—	—
Sesso maschile/femminile (*n*)	16/20	16/20	—	9/11	9/11	—
BMI (kg/m^2)	43.7 ± 2.9	39.1 ± 3.2	0.01	43.6 ± 3.1	38.9 ± 3.3	0.01
Pressione sistolica (mmHg)	120 ± 12	119 ± 13	NS	121 ± 13	120 ± 10	NS
Pressione diastolica (mmHg)	79 ± 5	78 ± 3	NS	80 ± 4	79 ± 3	NS
Durata del diabete (anni)	3.2 ± 4	—	—	3.1 ± 6	—	—
Fattori di rischio						
Ipertensione	9 (25)	—	—	5 (25)	—	—
Ipercolesterolemia	4 (11)	—	—	2 (10)	—	—
Fumatori	4 (11)	—	—	2 (10)	—	—
Analisi di laboratorio						
Glicemia a digiuno (mg/dl)	129 ± 19	109 ± 12	0.01	128 ± 13	106 ± 14	0.01
glicemia postprandiale a 2-h (mg/dl)	186 ± 23	164 ± 16	0.01	185 ± 21	165 ± 15	0.01
HbA1c (%)	7.1 ± 0.4	6.8 ± 0.3	0.01	7.0 ± 0.5	6.6 ± 0.4	0.01
MAGE (mg/dl glucosio)	61 ± 13	35 ± 12*	0.01	60 ± 21	55 ± 14	NS
Nitrotirosina (μmol/l)	0.81 ± 0.04	0.44 ± 0.03*	0.01	0.79 ± 0.03	0.76 ± 0.06	NS
Insulina a digiuno (pmol/l)	170 ± 55	131 ± 48	0.01	178 ± 68	127 ± 50	0.01
Insulina postprandiale AUC (pmol · l^{-1} · min^{-1})	498 ± 179	669 ± 135	0.01	505 ± 157	655 ± 122	0.01
Insulina interprandiale AUC (pmol · l^{-1} · min^{-1})	325 ± 124	290 ± 108	0.01	339 ± 111	301 ± 122	0.01
Glucagone a digiuno (ng/l)	71.9 ± 12	65.3 ± 11.6	NS	69.9 ± 13	66.2 ± 11	NS
Glucagone postprandiale AUC (ng/l)	68.3 ± 14	50 ± 9	0.01	66.7 ± 10	53 ± 12	0.01
Glucagone interprandiale AUC (ng · l^{-1} · min^{-1})	70.7 ± 13	53.6 ± 12*	0.01	69.3 ± 12	68.6 ± 13	NS
GLP-1 a digiuno (pmol/l)	6.5 ± 1.2	7.1 ± 1.1	NS	6.6 ± 1.8	6.9 ± 1.5	NS
GLP-1 postprandiale AUC (pmol/l)	9.9 ± 2.1	18.7 ± 3.2	0.01	10.2 ± 2.9	19.3 ± 2.6	0.01
GLP-1 interprandiale AUC (pmol · l^{-1} · min^{-1})	6.2 ± 1.1	11.7 ± 2.5*	0.01	6.5 ± 1.3	7.2 ± 1.4	NS
Terapia attiva						
ACE inibitori	5 (14)	5 (14)	—	3 (15)	3 (15)	—
Antagonisti recettore angiotensina II	4 (11)	4 (11)	—	2 (10)	2 (10)	—
Diuretici	4 (11)	4 (11)	—	2 (10)	2 (10)	—
Aspirina	10 (28)	10 (28)	—	6 (30)	6 (30)	—
Statine	8 (22)	8 (22)	—	5 (25)	5 (25)	—
Metformina	32 (89)	32 (89)	—	18 (90)	18 (90)	—
Tiazolinedioni	10 (28)	10 (28)	—	6 (30)	6 (30)	—

I dati sono medie ± SD o n (%) ove non indicato diversamente. Le aree postprandiali (0–120 min) e interprandiali (120–300 min dopo il pasto) sotto la curva (AUCs) per le variabili sugli esiti sono state calcolate utilizzando il metodo trapezoidale. *P < 0.05 rispetto al gruppo sottoposto a dieta. I livelli di nitrotirosina sono stati misurati come descritto precedentemente (8): la curva standard è stata costruita mediante diluzione seriale di una soluzione proteica nitrata; il limite di sensibilità della misurazione era 10 nmol/l, con coefficienti di variazione intra- and inter-misurazione rispettivamente del 4.5 e 8%.

nel 1° e 2° giorno di studio. Sono stati effettuati test con pasti standard e campionamenti nelle 24 h, con e pasti misti, il 1°, 2° e 3° giorno (colazione: 310 kcal; pranzo: 440 kcal; cena: 350 kcal). Durante il pasto standard, i livelli di glucosio, GLP-1 (enzyme-linked immunosorbent assay [ELISA], D.B.A., Santa Cruz Biotechnology, Milano, Italia), glucagone (ELISA, D.B.A., Santa Cruz Biotechnology) e insulina (Ares, Serono, Italia) erano misurati a 0, 60, 120, 180, 240 e 300 min, dall'inizio del pasto, consumato entro 15 min. La nitrotirosina (anti-nitrotyrosine rabbit polyclonal antibody; D.B.A., Santa Cruz Biotechnology) (8) era misurata al basale e dopo 1 mese nel gruppo sottoposto ad intervento chirurgico e dopo un calo ponderale di 10 kg nel gruppo sottoposto a dieta. Un valore di P <0.05 era considerato statisticamente significativo. Per valutare le relazioni lineari tra le singole variabili è stata utilizzata la correlazione lineare semplice di Pearson.

RISULTATI

Al controllo basale i pazienti erano accoppiati per le variabili antropometriche, di attività fisica, metaboliche e ormonali (Tabella 1). Nel gruppo sottoposto ad intervento chirurgico il calo ponderale avveniva in tempi più brevi (30.2 ± 11.9 giorni) rispetto al gruppo sottoposto a dieta (60.2 ± 10.1 giorni; P < 0.001). BMI, HbA1c, FPG e PPG diminuivano significativamente ed analogamente nei due gruppi (Tabella 1). Nonostante la sovrapponibilità dei dati riguardo HbA1c, FPG e PPG durante il calo ponderale in entrambi i gruppi, l'andamento delle fluttuazioni glicemiche giornaliere (MAGE) migliorava dopo la BPD (P < 0.01), ma non nel gruppo sottoposto a dieta, nonostante un calo ponderale analogo

(Tabella 1). Esaminando i profili ormonali nel corso del pasto standard e nei periodi interprandiali, l'aumento di GLP-1 dopo l'assunzione di cibo appariva sostanzialmente identico tra i due gruppi, ma si verificava un aumento significativo ($P < 0.05$) e sostenuto durante il periodo interprandiale (da 120 a 300 min dopo un pasto) di GLP-1 attivo nei pazienti trattati con BPD rispetto a quelli sottoposti a dieta (Tabella 1). I livelli di glucagone, inoltre, durante il periodo interprandiale risultavano maggiormente soppressi nei pazienti sottoposti di intervento chirurgico rispetto a quelli trattati con la dieta (Tabella 1), ma tali differenze non raggiungevano significatività statistica nel periodo postprandiale. Infine, le variazioni delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che dopo i pasti risultavano analoghe tra due gruppi (Tabella 1). I livelli di nitrotirosina risultavano significativamente più bassi in seguito alla BPD che non alla dieta ($P < 0.01$) (Tabella 1). È interessante notare che le riduzioni dei livelli di nitrotirosina erano direttamente correlate alle variazioni MAGE nel gruppo trattato chirurgicamente ($r = 0.55$, $P < 0.01$). Le variazioni MAGE, inoltre, erano direttamente collegate agli aumenti interprandiali di GLP-1 ($r = 0.45$, $P < 0.01$). Infine, vi era una correlazione inversa tra le variazioni dei livelli di GLP-1 e di glucagone ($r = -0.42$, $P < 0.01$) e diretta tra GLP-1 e insulina ($r = 0.52$, $P < 0.01$).

CONCLUSIONI

La BPD, eseguita in pazienti diabetici obesi, contribuisce a migliorare il controllo glicemico (6). In questo studio, l'efficacia della BPD nel ridurre i livelli di HbA1c, FPG e PPG è risultata paragonabile a quella ottenuta con la dieta. Nonostante ciò, appare evidente dal nostro studio che l'efficacia della BPD sulle fluttuazioni glicemiche giornaliere, osservate con l'indice MAGE che riflette le fluttuazioni glicemiche sia verso l'alto verso il basso, era maggiore nel gruppo BPD rispetto al gruppo sottoposto a dieta, e ciò potrebbe essere dovuto a differenti effetti sull'attività incretinica. Sebbene in entrambi i gruppi, che erano ben accoppiati, il calo ponderale sia stato analogo, le differenze riguardanti l'attività incretinica sono risultate sorprendenti. In accordo con precedenti dati (9,10), le risposte di GLP-1 e glucagone a pasti standard aumentavano notevolmente 1 mese dopo la BPD e dopo il calo ponderale di 10 kg ottenuto con la dieta, senza che vi fossero differenze significative tra i gruppi. I pazienti sottoposti a BPD, tuttavia, mostravano profili relativi ai livelli giornalieri di GLP-1 e glucagone significativamente migliori nei periodi interprandiali, il che potrebbe spiegare i migliori livelli di MAGE. Da un punto di vista pratico, poiché la BPD, attenuando le fluttuazioni glicemiche giornaliere, contribuisce a ridurre lo stress ossidativo, la chirurgia bariatrica malassorbitiva potrebbe giocare un ruolo importante non solo nel normalizzare la variabilità glicemica, ma anche nel ridurre l'impatto del diabete a livello vascolare.

Bibliografia

1. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA 2006;295:1681–1687
2. Piconi L, Quagliaro L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G, Ceriello A. Constant and intermittent high glucose enhances endothelial cell apoptosis through mitochondrial superoxide overproduction. Diabete Metab Res Rev 2006;22:198–203
3. Dandona P, Mohanty P, Ghanim H, Aljada A, Browne R, Hamouda W, Prabhala A, Afzal A, Garg R. The suppressive effect of dietary restriction and weight loss in the obese on the generation of reactive oxygen species by leukocytes, lipid peroxidation, and protein carbonylation. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:355–362
4. Garrido-Sánchez L, García-Almeida JM, García-Serrano S, Cardona I, García-Arnes J, Soriguer F, Tinahones FJ, García-Fuentes E. Improved carbohydrate metabolism after bariatric surgery raises antioxidized LDL antibody levels in morbidly obese patients. Diabetes Care 2008;31:2258–2264
5. Monnier L, Colette C. Glycemic variability: should we and can we prevent it? Diabetes Care 2008;31 (Suppl. 2):S150–S154
6. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, Guidone C, Manco M, Mingrone G. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. Diabetes Care 2009;32:375–380
7. Service FJ, Molnar GD, Rosevear JW, Ackerman E, Taylor WF, Cremer GM, Moxness KE. Mean amplitude of glycemic excursions, a measure of diabetic instability. Diabetes 1970;19:644–655
8. Ceriello A, Mercuri F, Quagliaro L, Assaloni R, Motz E, Tonutti L, Taboga C. Detection of nitrotyrosine in the diabetic plasma: evidence of oxidative stress. Diabetologia 2001;44:834–838
9. Laferrère B, Teixeira J, McGinty J, Tran H, Egger JR, Colarusso A, Kovack B, Bawa B, Koshy N, Lee H, Yapp K, Olivan B. Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:2479–2485
10. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Lysgard Madsen J, Juul Holst J, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety: effect of obesity and weight reduction. Int J Obes Relat Metab Disord 2001; 25:1206–1214

La metformina è associata a una minore mortalità per tumore nel diabete di tipo 2

Lo studio ZODIAC-16

Gijs W.D. Landman, MD[1,2]
Nanne Kleefstra, MD[2,3]
Kornelis J.J. van Hateren, MD[2]
Klaas H. Groenier, PhD[4]
Rijk O.B. Gans, MD, PhD[5]
Henk J.G. Bilo, MD, PhD, FRCP[2,5]

OBIETTIVO – Diversi studi hanno suggerito un'associazione tra terapia del diabete e mortalità per tumore. Abbiamo studiato l'associazione tra l'assunzione di metformina e la mortalità per tumore in una coorte seguita prospetticamente.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – Nel 1998 e nel 1999, nei Paesi Bassi, 1353 pazienti con diabete di tipo 2 sono stati arruolati nello studio Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care (ZODIAC). Verificato il numero dei pazienti in vita nel gennaio 2009, il tasso di mortalità per tumore è stato calcolato utilizzando i rapporti standardizzati di mortalità (SMR), e l'associazione tra l'assunzione di metformina e la mortalità per tumore è stata valutata con il modello dei rischi proporzionali di Cox, tenendo conto dei possibili fattori confondenti.

RISULTATI – Il follow-up medio è durato 9.6 anni, l'età media al basale era 68 anni, e il livello medio di HbA1c era del 7.5%. Sono deceduti 570 pazienti, di cui 122 per tumori maligni. L'SMR per la mortalità per tumore era 1.47 (95% CI 1.22–1.76). Nei pazienti in terapia con metformina rispetto ai pazienti non trattati con metformina al basale, l' hazard ratio (HR) per la mortalità per tumore era 0.43 (95% CI 0.23–0.80), e l'HR per ogni aumento di 1 g di metformina era 0.58 (95% CI 0.36–0.93).

CONCLUSIONI – In generale, i pazienti con diabete di tipo 2 sono ad aumentato rischio di mortalità per tumore. Nel nostro gruppo, nei pazienti trattati con metformina la mortalità per tumore era inferiore rispetto ai pazienti non trattati con metformina. Anche se il disegno dello studio non è in grado di fornire una conclusione in merito alla causalità, i nostri risultati suggeriscono un effetto protettivo della metformina sulla mortalità per tumore.

Diabetes Care 33: 322-326, 2010

Una recente pubblicazione diffusa online, in cui si affermava che l'insulina glargina potrebbe essere associata ad un aumentato rischio di tumore, ha avviato accesi dibattiti (1). Poco dopo la suddetta pubblicazione si è pronunciata la European Medicines Agency, che ha confermato la non necessità di apportare modifiche alle prescrizioni. Quest'inquietante notizia ha adombrato la notizia positiva riguardante la relazione tra metformina e rischio di tumore (2). Se è vero che la metformina contribuisce a diminuire il rischio di mortalità da tumore, la sua posizione come trattamento iniziale di preferenza nel diabete di tipo 2 si rafforzerebbe.

È noto che il diabete di tipo 2 influisce sul rischio di insorgenza di una varietà di tumori (3–7) e che la mortalità per tumore risulta aumentata (8). La stessa terapia mirata ad abbassare i livelli glicemici potrebbe essere associata al rischio di tumore. Il rischio di tumore al colon, ad esempio, appare aumentato nei pazienti trattati con insulina (9). La qualità e la validità dello studio in cui si è formulata tale ipotesi sono tuttavia discutibili.

L'insulina è un ormone promotore della crescita con effetti mitogenici ed è stato suggerito che l'iperinsulinemia possa promuovere la carcinogenesi (10). La metformina potrebbe invece contribuire a prevenire l'insorgere di tumori. Il target della metformina è la protein-chinasi attivata dall'AMP, che induce l'utilizzazione di glucosio nei muscoli. L'attivazione della protein-chinasi attivata dall'AMP necessita dell'LKB1, un noto onco-soppressore. La relazione tra metformina ed LKB1 potrebbe dunque spiegare i potenziali benefici effetti della metformina nello sviluppo di tumori (11).

Due studi hanno precedentemente dimostrato che il rischio di tumori era minore nei pazienti trattati con la metformina rispetto a coloro che non ne facevano uso (12,13). Si è anche osservato che la metformina ha effetti potenzialmente benefici anche in pazienti con determinate tipologie di tumore. Ad esempio, in pazienti con diabete di tipo 2 con tumore alla mammella trattate con chemioterapia neoadiuvante e metformina vi erano maggiori probabilità di una completa remissione, rispetto alle pazienti che non assumevano metformina (14). Nei pazienti trattati con metformina, inoltre, sembra esservi una minore incidenza di tumore alla prostata e al pancreas (15,16).

Nell'unico studio disegnato per valutare la mortalità per tumore, il trattamento con sulfoniluree ed insulina era associato ad un rischio di mortalità per tumore aumentato, rispetto al trattamento con metformina (17). Tali risultati sono tuttavia discutibili, poiché nelle analisi multivariate di questo studio si è utilizzata una serie limitata di fattori confondenti. Il BMI dei pazienti, ad esempio, non è stato preso in considerazione. Inoltre, il disegno di questo trial era retrospettivo. Il nostro obiettivo è stato quello di studiare gli effetti della metformina sulla mortalità per tumore in uno studio di coorte prospettico su pazienti con diabete di tipo 2 con assistenza di base.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Questo studio fa parte dello Zwolle Outpatient Diabetes project Integrating Available Care (ZODIAC) (18), avviato nel 1998 e parte di un progetto di gestione integrata del diabete. In questo progetto i medici di base che hanno in cura pazienti

Author Affiliations: [1]Internal Medicine, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands; [2]Diabetes Centre, Isala Clinics, Zwolle, the Netherlands; [3]Medical Research Group, Langerhans, Zwolle, the Netherlands; [4]General Practice, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands; [5]Internal Medicine, University Medical Center Groningen, Groningen, the Netherlands.
Corresponding author: Gijs W.D. Landman, g.w.d.landman@isala.nl.

con diabete di tipo 2 sono in collegamento con paramedici specializzati presso strutture ospedaliere. Al basale i pazienti con una scarsa aspettativa di vita (compresi i pazienti affetti da tumore) o con scarsa capacità cognitiva sono stati esclusi da questo studio. Quasi il 90% (n = 1357) dei pazienti rimanenti acconsentivano a partecipare, ma altri 4 pazienti venivano esclusi poiché i dati raccolti al basale erano insufficienti. Lo studio ZODIAC è stato approvato dalla commissione bioetica della Isala Clinics a Zwolle, the Netherlands.

Raccolta dei dati

I dati raccolti al basale tra il 1998 e il 1999 consistevano in anamnesi medica, incluse le complicanze macrovascolari, durata del diabete, farmaci assunti e tabagismo. I dati riguardanti gli esami di laboratorio e la valutazione della condizione fisica venivano raccolti annualmente e comprendevano le seguenti variabili: HbA1c, profilo lipidico non a digiuno, creatinina sierica, rapporto urinario albumina-creatinina, pressione arteriosa, peso e altezza. All'inizio del 2009 si sono raccolti i dati sullo stato in vita o cause del decesso dei pazienti dagli archivi degli ospedali e dei medici di base. Sono state selezionate tredici variabili basali per i possibili fattori confondenti nella relazione tra utilizzo di metformina e mortalità per tumore: fumatori (sì o no), età, sesso, durata del diabete, HbA1c, creatinina sierica, BMI, pressione arteriosa, rapporto colesterolo totale-colesterolo HDL, albuminuria, regime insulinico, utilizzo di sulfoniluree e complicanze macrovascolari (sì o no).

Analisi statistica

Per studiare l'incidenza della mortalità per tumore sono stati calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR) per mortalità cardiovascolare e totale e per la mortalità per tumore, utilizzando i dati di riferimento sulla mortalità generale nei Paesi Bassi (http://statline.cbs.nl/StatWeb/). Sono stati inoltre calcolati gli SMR per i pazienti trattati e non trattati con metformina. Abbiamo utilizzato un modello di rischio proporzionale di Cox per verificare l'associazione tra l'utilizzo di metformina e la mortalità per tumore, con e senza gli aggiustamenti per i fattori confondenti. Abbiamo utilizzato due modelli differenti. Nel Modello 1, le 13 variabili basali sopra menzionate sono state prese in considerazione come possibili fattori confondenti. Questo modello comprendeva pertanto fattori associati sia a mortalità cardiovascolare che per tumore. Il Modello 2 comprendeva fattori direttamente correlati alla mortalità per tumore: età, sesso, BMI, trattamento con insulina e utilizzo di sulfoniluree.

Per valutare la relazione coi dosaggi di metformina, abbiamo ripetuto le analisi includendo i dosaggi giornalieri di metformina come variabili continua. Sono stati effettuati aggiustamenti per tutte le covariate.

Abbiamo inoltre ricercato la variabile che costituiva l'effettivo fattore confondente nella correlazione tra metformina e mortalità per tumore. Un fattore veniva definito come confondente se apportava una variazione del 10% nel coefficiente β dell'hazard ratio (HR). Abbiamo creato termini di interazione per tutte le variabili con la metformina. L'assunzione di proporzionalità dei rischi è stata esaminata utilizzando curve di sopravvivenza (–log). Le linee parallele nei plot indicano il riscontro dell'assunzione. Tutti i test erano a due vie e le analisi sono state effettuate mediante SPSS (versione 15.0.1; SPSS, Chicago, IL).

Tabella 1 – *Caratteristiche basali*

Caratteristiche	Totale	Trattati con metformina	Non trattati con metformina
n	1,353	289	1,064
Età (anni)	67.8 ± 11.7	67.3 ± 10.6	68.0 ± 12.0
Sesso femminile (%)	57.6	61.2	56.5
Durata del diabete (anni)	6.0 (3–11)	4.9 (3–11)	7.1 (4–12)
Fumatori (%)	18.6	19.2	18.4
BMI (kg/m^2)	28.9 ± 4.8	29.6 ± 5.1	28.8 ± 4.6*
Pressione sistolica (mmHg)	153.0 ± 25.2	154.3 ± 24.9	153.6 ± 25.3
HbA1c (%)	7.5 ± 1.2	7.7 ± 1.1	7.4 ± 1.3*
eGFR (ml/min per 1.73 m^2)	73.9 ± 28.1	76.9 ± 30.0	73.0 ± 27.6†
Rapporto colesterolo totale–HDL	5.2 ± 1.6	5.3 ± 1.6	5.1 ± 1.5
Rapporto Albumina-creatinina	2.2 (1.0–7.2)	2.6 (1.1–9.4)	2.1 (1.0–6.8)
Complicanze macrovascolari (%)	32.7	35.3	32.1
Trattati con insulina (%)	16.5	5.9	19.3‡
Trattati con sulfoniluree (%)	55.0	15.9	65.8‡
Solo dieta (%)	13.0		

I dati sono medie ± SD, mediane (range interquartile) per dati distribuiti non normalmente, o %. *P < 0.01; †P < 0.05; ‡P < 0.001, test parametrico a due vie (Student t) e non parametrico (Mann-Whitney U) se appropriati. eGFR, filtrazione glomerulare stimata.

RISULTATI

Le caratteristiche basali della popolazione dello studio sono riportate nella Tabella 1. Dopo un follow-up della durata media di 9.6 anni, i pazienti deceduti erano 570 (42%). Vi erano 122 (21%) decessi dovuti a tumore, dei quali 26 (21%) per tumore polmonare e 21 (17%) per tumore addominale. I pazienti deceduti per malattia cardiovascolare erano in totale 238 (41%).

La causa di decesso era nota per 541 (94%) pazienti. Non si è potuto verificare se 20 pazienti (1.5%) fossero ancora in vita. I dati sui farmaci assunti risultavano completi per 1.350 pazienti (>99%).

SMRs

L'SMR per la mortalità totale era 2.22 (95% CI 2.03–2.42), per la mortalità cardiovascolare 2.45 (2.15–2.79) e per la mortalità dovuta a tumore 1.47 (1.22–1.76). L'SMR per la mortalità dovuta a tumore del gruppo non trattato con metformina era 1.62 (1.32–1.96). L'SMR per la mortalità dovuta a tumore nel gruppo trattato con metformina era 0.88 (0.51–1.44).

Mortalità per tumore

L'HR non aggiustato del trattamento con metformina per la mortalità da tumore era 0.54 (95% CI 0.32–0.91). Per il Modello 1, prendendo in considerazione tutte e 13 le possibili variabili, l'HR aggiustato del trattamento con metformina per la mortalità da tumore era 0.43 (0.23–0.80) (Fig. 1). L'HR aggiustato per il Modello 2 era 0.46 (0.26–0.83). Non vi erano significativi termini di interazione tra metformina e mortalità per tumore. Inoltre, soltanto l'assunzione di sulfoniluree e le complicanze macrovascolari costituivano fattori confondenti nella correlazione tra metformina e mortalità per tumore. Effettuando l'aggiustamento solo per complicanze macrovascolari e sulfoniluree, l'esito non variava. Inoltre, dopo aver escluso la mortalità nei primi 3 anni successivi al basale, i risultati rimanevano analoghi (HR 0.38 [95% CI 0.18–0.81]). L'assunzione di sulfoniluree non era associata significativamente a mortalità per tumore (0.69 [0.36–1.34]) né lo era l'insulina (0.70 [0.36–1.34]).

Analisi dose-risposta

L'HR della metformina come variabile continua per la mortalità dovuta tumore era 0.58 (95% CI 0.36–0.93). Il rischio di mortalità per tumore diminuiva del 42% per ogni aumento di 1-g del dosaggio di metformina.

Mortalità cardiovascolare e per tutte le cause

Dopo l'aggiustamento per tutte le covariate, gli HR per mortalità totale e cardiovascolare nei pazienti trattati con metformina erano rispettivamente 0.94 (95% CI 0.73–1.22) e 2.27 (1.36–3.78) (Fig. 2 e 3). L'HR per tutte le altre cause di decesso era 0.97 (0.72–1.30) (Fig. 4). Nel corso dell'analisi sulla mortalità cardiovascolare si è osservata una significativa interazione tra

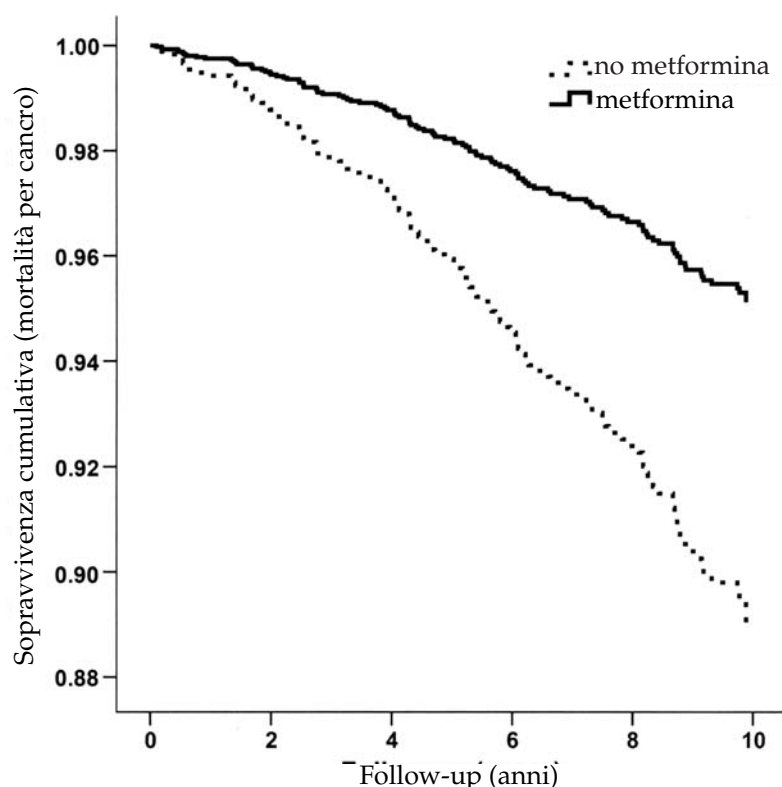



Figure 1 – *Curva di sopravvivenza cumulativa per mortalità per tumore.*

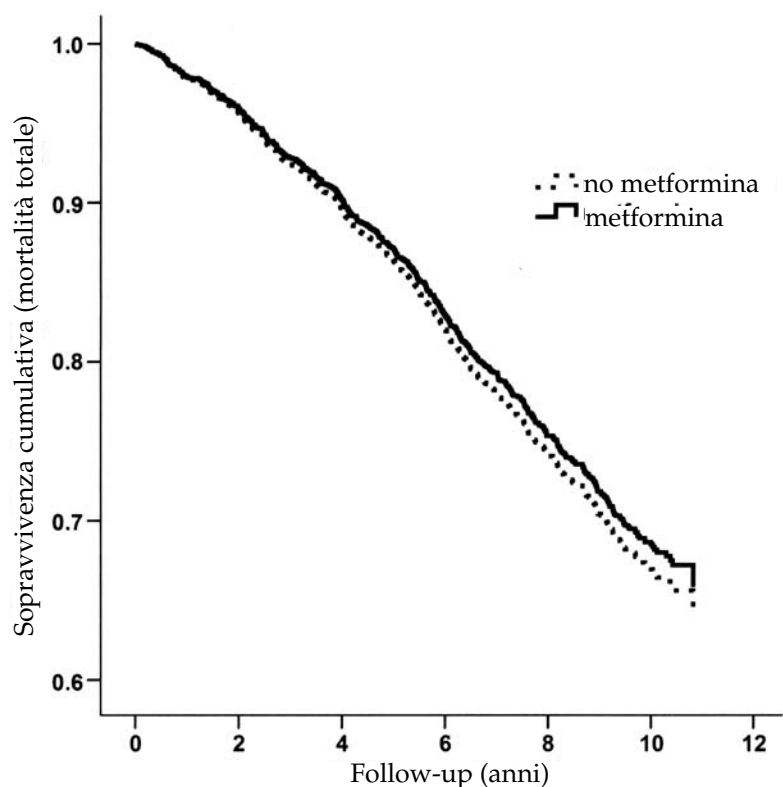



Figure 2 – *Curva di sopravvivenza cumulativa per mortalità totale.*

metformina e sulfoniluree, e al modello è stato aggiunto un termine di interazione. L'assunzione di rischio proporzionale trovava riscontro per tutte le analisi.

CONCLUSIONI

Per la prima volta in uno studio prospettico, abbiamo riscontrato (dopo un follow-up della durata media di 9.6 anni) che l'assunzione di metformina al basale era associata ad una ridotta mortalità per tumore, e quest'associazione appariva correlata al dosaggio. I pazienti con diabete di tipo 2 che non assumevano metformina mostravano una mortalità per tumore aumentata rispetto alla popolazione generale. Nei pazienti che assumevano metformina, la mortalità era analoga alla popolazione generale.

Uno studio di Currie et al. (2) suggeriva un rischio aumentato di tumore per i pazienti trattati con insulina ed un rischio diminuito per quelli trattati con metformina, ad un livello analogo a quello osservato nella popolazione generale. Un altro studio, in cui era stato utilizzato un campione basato sulla popolazione, mostrava un ridotto rischio di tumore per i pazienti trattati con metformina rispetto ai pazienti che assumevano una sulfonilurea (12). I ricercatori hanno ipotizzata una correlazione dose- risposta: maggiore la dose di metformina, maggior la riduzione del rischio. Non è chiaro se gli autori in questo studio abbiano escluso l'utilizzo di insulina o se abbiano effettuato l'aggiustamento per questo fattore. Un terzo studio, un ampio studio su database amministrativi, mostrava che nei pazienti trattati con una sulfonilurea e insulina vi era maggiore probabilità di decesso per tumore rispetto ai pazienti trattati con metformina (17). Gli autori di questo studio prospettico non avevano dati sulla mortalità cardiovascolare e non avevano effettuato gli aggiustamenti per alcuni fattori confondenti essenziali come BMI e fumo.

Il nostro studio contiene alcuni notevoli punti di forza. Per prima cosa, si tratta del primo studio di osservazione con un disegno prospettico mirato ad esaminare una correlazione tra metformina e tumore (mortalità). Secondo, abbiamo effettuato gli aggiustamenti per un più alto numero di fattori confondenti rispetto agli autori dello studio precedente (17). Terzo, siamo riusciti a produrre dei dati sulla mortalità non correlata a tumore ed abbiamo confrontato i nostri risultati con quelli della popolazione generale dei Paesi Bassi. Quarto, il numero di decessi nel follow-up della durata di 10 anni era sufficiente per effettuare stime affidabili riguardo alla correlazione con la mortalità. Se vi è una correlazione tra mortalità per tumore ed assunzione di metformina, è necessario un follow-up a lungo termine, poiché i tempi di evoluzione dei tumori sono lunghi e si giunge lentamente al decesso.

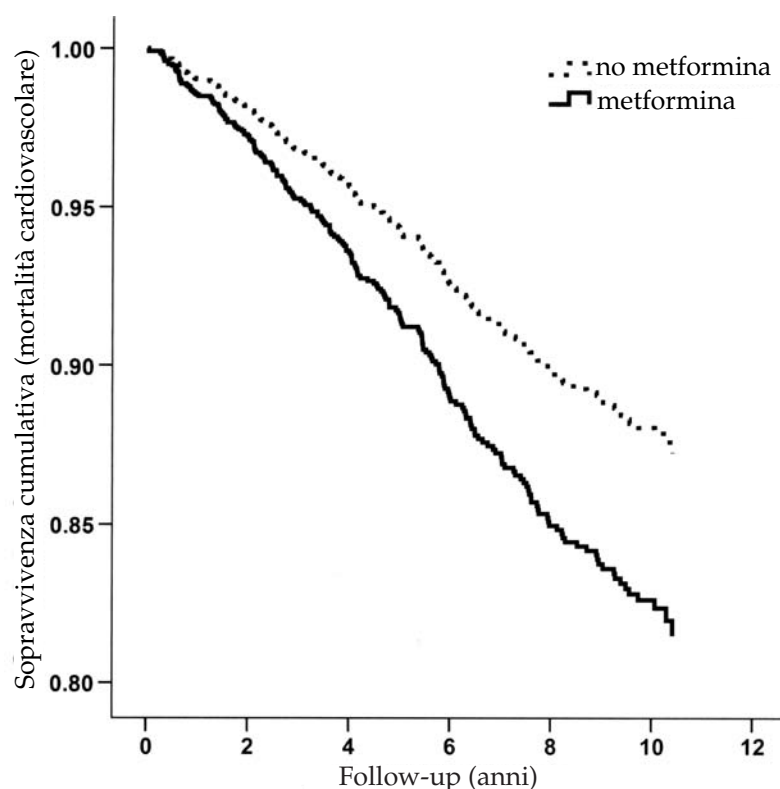



Figure 3 – *Curva di sopravvivenza cumulativa per mortalità cardiovascolare.*

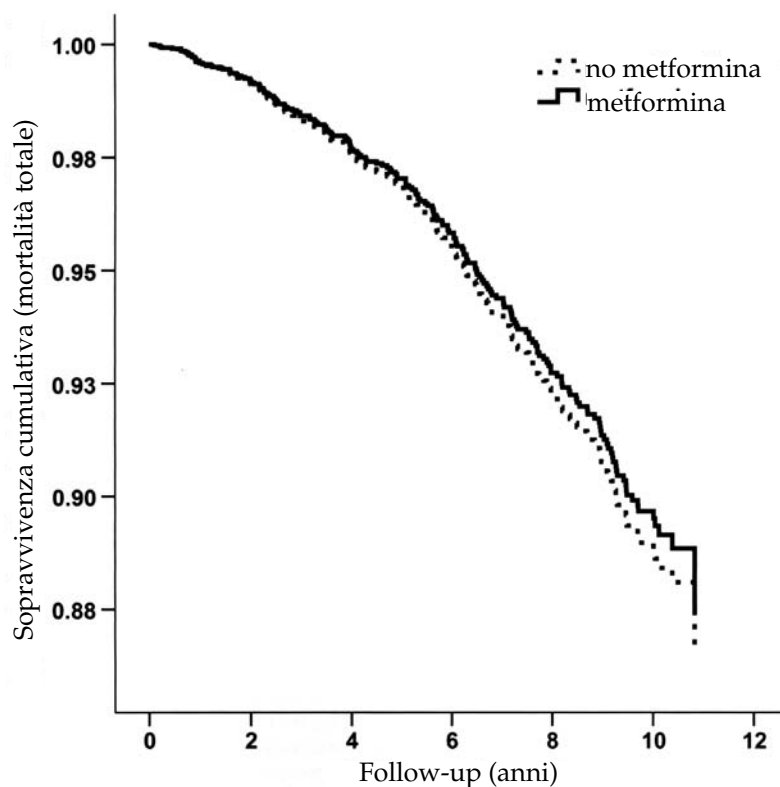



Figure 4 – *Curva di sopravvivenza cumulativa per mortalità non per tumore o complicanze cardiovascolari (CV) (tutte le altre cause).*

Nel nostro studio vi sono naturalmente anche dei limiti. La mortalità per tumore dipende dal tipo e dall'aggressività del tumore, e dall'efficacia del trattamento oncologico. Purtroppo mancano nello studio ZODIAC dati riguardanti l'incidenza di tumori non fatali. Il diabete o il trattamento del diabete potrebbero avere un effetto sull'intensità del trattamento oncologico o sulla scelta di uno specifico regime di trattamento oncologico. Non si sono inoltre potuti effettuare aggiustamenti per anamnesi di tumori delle nostre analisi poiché i dati inerenti erano imprecisi. Tuttavia, dopo aver escluso i primi 3 anni di follow-up dall'analisi, la correlazione rimaneva significativa. L'esclusione dei primi 3 anni di follow-up potrebbe avere corretto la mancata diagnosi di tumore all'inizio dello studio, così falsando l'esito. Ed ancora, non siamo stati in grado di eseguire analisi per specifici tumori, poiché le nostre analisi si basavano soltanto su 122 decessi dovuti a tumore. Infine, lo studio è iniziato nel 1998. A quel tempo la metformina non costituiva il trattamento di scelta, un fatto che è anche confermato del numero di pazienti relativamente esiguo che utilizzava la metformina al basale.

I pazienti che assumevano metformina all'inizio di questo studio (nel 1998) potrebbero inoltre essere diversi dei pazienti che assumono metformina attualmente. I pazienti trattati con metformina avevano un rischio aumentato di mortalità cardiovascolare dopo 10 anni. Una possibile spiegazione è che il loro rischio cardiovascolare fosse più alto al basale. Ad esempio, il BMI dei pazienti trattati con metformina era più alto rispetto ai pazienti che non ne facevano uso.

Il nostro studio conferma che il rischio di mortalità per tumore è ridotto per i pazienti trattati con metformina rispetto ai pazienti che non ne fanno uso. Siamo dell'opinione che tale osservazione rafforzi ulteriormente la scelta della metformina come trattamento di base per i pazienti con diabete di tipo 2. Sono necessarie ulteriori ricerche per stabilire se la metformina contribuisca a ridurre il rischio di mortalità per tumore.

Bibliogrfia

1. Hemkens LG, Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke GW, Sawicki PT. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia 2009;52:1732–1744
2. Currie CJ, Poole CD, Gale EA. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52:1766–1777
3. Calle EE, Murphy TK, Rodriguez C, Thun MJ, Heath CW Jr. Diabetes mellitus and pancreatic cancer mortality in a prospective cohort of United States adults. Cancer

Causes Control 1998;9:403–410
4. Will JC, Vinicor F, Calle EE. Is diabetes mellitus associated with prostate cancer incidence and survival? Epidemiology 1999;10:313–318
5. Chow WH, Gridley G, Nyrén O, Linet MS, Ekbom A, Fraumeni JF Jr, Adami HO. Risk of pancreatic cancer following diabetes mellitus: a nationwide cohort study in Sweden. J Natl Cancer Inst 1995; 87:930–931
6. Hu FB, Manson JE, Liu S, Hunter D, Colditz GA, Michels KB, Speizer FE, Giovannucci E. Prospective study of adult onset diabetes mellitus (type 2) and risk of colorectal cancer in women. J Natl Cancer Inst 1999;91:542–547
7. Adami HO, Chow WH, Nyrén O, Berne C, Linet MS, Ekbom A, Wolk A, McLaughlin JK, Fraumeni JF Jr. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. J Natl Cancer Inst 1996;88:1472–1477
8. Coughlin SS, Calle EE, Teras LR, Petrelli J, Thun MJ. Diabetes mellitus as a predictor of cancer mortality in a large cohort of US adults. Am J Epidemiol 2004;159:1160–1167
9. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. Gastroenterology 2004;127:1044–1050
10. van der Burg B, Rutteman GR, Blankenstein MA, de Laat SW, van Zoelen EJ. Mitogenic stimulation of human breast cancer cells in a growth factor–defined medium: synergistic action of insulin and estrogen. J Cell Physiol 1988;134: 101–108
11. Ben Sahra I, Laurent K, Loubat A, Giorgetti-Peraldi S, Colosetti P, Auberger P, Tanti JF, Le Marchand-Brustel Y, Bost F. The antidiabetic drug metformin exerts an antitumoral effect in vitro and in vivo through a decrease of cyclin D1 level. Oncogene 2008;27:3576–3586
12. Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM, Alessi DR, Morris AD. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ 2005;330:1304–1305
13. Libby G, Donnelly LA, Donnan PT, Alessi DR, Morris AD, Evans JM. New users of metformin are at low risk of incident cancer: a cohort study among people with type 2 diabetes. Diabetes Care 2009;32: 1620–1625
14. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, Hsu L, Hung MC, Hortobagyi GN, Gonzalez-Angulo AM. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. J Clin Oncol 2009;27: 3297–3302
15. Wright JL, Stanford JL. Metformin use and prostate cancer in Caucasian men: results from a population-based case-control study. Cancer Causes Control 2009; 20:1617–1622
16. Li D, Yeung SC, Hassan MM, Konopleva M, Abbruzzese JL. Antidiabetic therapies affect risk of pancreatic cancer. Gastroenterology 2009;137:482–488
17. Bowker SL, Majumdar SR, Veugelers P, Johnson JA. Increased cancer-related mortality for patients with type 2 diabetes who use sulfonylureas or insulin. Diabetes Care 2006;29:254–258
18. Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Groenier KH, Rischen RO, Meyboom-de Jong B. Shared care with task delegation to nurses for type 2 diabetes: prospective observational study. Neth J Med 2005;63:103–110

Marker di infiammazione e caratteristiche metaboliche dei soggetti con elevati livelli glicemici a 1h

GIANLUCA BARDINI, MD, PHD
ILARIA DICEMBRINI, MD
BARBARA CRESCI, MD
CARLO MARIA ROTELLA, MD

OBIETTIVO – Stimare l'associazione tra glicemia a un'ora (1hPG) e infiammazione in presenza di una normale tolleranza al glucosio (NGT) e di pre-diabete.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – È stata presa in considerazione una coorte di 1.062 soggetti. Dopo somministrazione orale di glucosio (test orale di tolleranza al glucosio), abbiamo confrontato i soggetti con NGT e pre-diabete al di sopra e al di sotto della soglia di 1hPG (155 mg/dl). Sono stati determinati fibrinogeno e conta leucocitaria (globuli bianchi [WBCs]) per valutare la infiammazione subclinica, rapporti lipidici e sensibilità insulinica (indice di Matsuda).

RISULTATI – I pazienti con NGT e pre-diabete (1hPG > 155 mg/dl) hanno mostrato un significativo aumento degli indici di infiammazione e dei profili lipidici (per tutti, p < 0.05). La 1hPG, in un'analisi corretta per età, sesso e BMI, era associata a conta leucocitaria e fibrinogeno significativamente più elevati (p < 0.05). I pazienti con 1hPG elevato hanno mostrato inferiore sensibilità insulinica, altamente significativa, rispetto ai soggetti con < 1hPG (p < 0.01).

CONCLUSIONI – Un'elevata 1hPG in soggetti con NGT e pre-diabete risulta associata con infiammazione subclinica, alti rapporti lipidici e resistenza insulinica. Pertanto, livelli di 1hPG > 155 mg/dl potrebbero essere considerati un nuovo "marker" di rischio cardiovascolare.

Diabetes Care 33: 411-413, 2010

Il pre-diabete identifica i soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG) e/o alterata tolleranza glucidica (IGT) ad alto rischio di diabete di tipo 2; è inoltre associato a insulinoresistenza, infiammazione subclinica e malattie cardiovascolari (CVDs) (1–4). Recentemente, livelli di iperglicemia a 1-h (1hPG) nel corso di un test da carico orale di glucosio (OGTT) con un cut point di 155 mg/dl sono stati indicati come ulteriore fattore di rischio di diabete di tipo 2 (5,6), e associati a precoce aterosclerosi della carotide (7). Lo scopo di questo studio è di esaminare caratteristiche metaboliche e marker di infiammazione in soggetti con normale tolleranza glucidica (NGT) e pre-diabete, con o senza 1hPG >155 mg/dl.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Abbiamo esaminato una serie consecutiva di 1.062 soggetti senza anamnesi di diabete, CVD, qualsiasi malattia acuta, insufficienza epatica o insufficienza renale cronica o malattie infiammatorie, e che non assumevano qualsiasi farmaco che poteva interferire coi livelli di glucosio o il metabolismo dei lipidi. Prima di partecipare allo studio tutti i soggetti davano il proprio consenso informato scritto. Venivano effettuate la raccolta dei dati antropometrici e la misurazione della pressione arteriosa. Al mattino, a digiuno, veniva effettuato un OGTT con un carico di 75-g e i prelievi di sangue erano effettuati a 0, 30, 60, 90 e 120 min. I livelli di glucosio plasmatico, trigliceridi, acido urico, colesterolo totale e colesterolo HDL venivano misurati automaticamente (Beckman Instruments, Brea, CA), oltre a fibrinogeno e conta dei leucociti (globuli bianchi [WBC]) come marker di infiammazione subclinica. I livelli di insulina plasmatica erano determinati mediante misurazione standard (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). La sensibilità insulinica era valutata utilizzando l'indice di Matsuda (8), calcolato come 10.000 per la radice quadrata di (glicemia a digiuno [mg/dl] × insulina a digiuno [μU/ml]) × (glicemia media × insulina media durante OGTT). I rapporti dei lipidi come trigliceridi verso colesterolo HDL >3.5 e colesterolo totale verso colesterolo HDL >5 erano considerati come fattori predittivi di rischio di CVD (9).

Seguendo i criteri della American Diabetes Association (10), abbiamo preso in considerazione le categorie di NGT e prediabete; i pazienti con diagnosi di diabete di tipo 2 erano esclusi. Veniva applicato il cut point di 1hPG durante OGTT >155 mg/dl, suddividendo tutti pazienti in quattro gruppi, al di sotto e al di sopra del cutoff di 1hPG (NGT alto, NGT basso, pre-diabete auto e pre-diabete basso). La diagnosi di sindrome metabolica veniva formulata secondo i criteri del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (11). L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software SPSS 15.0. Abbiamo utilizzato l'ANCOVA per confrontare le differenze tra gruppi selezionati come media ed il test di Bonferroni per esaminare le differenze tra gruppi selezionati. In tutte le analisi è stato effettuato l'aggiustamento per età e sesso. La significatività statistica era considerata con P < 0.05.

RISULTATI

Dei 1.062 pazienti studiati, 507 (47.7%) avevano NGT e 555 (52.3%) erano pre-diabetici. Tra i soggetti con NGT, 122 (24.0%) avevano 1hPG >155 mg/dl durante OGTT, mentre 433 (78.0%) dei pazienti pre-diabetici mostravano elevata 1hPG. I livelli glicemici a 30′ e 120′ erano significativamente più alti nei pazienti con NGT alto e pre-diabete alto rispetto ai pazienti con NGT basso e pre-diabete basso (P < 0.05), mentre i livelli glicemici a 30′, 60′ e 120′ risultavano significativamente aumentati nei soggetti con 1hPG >155 mg/dl rispetto a quelli con NGT basso e pre-diabete basso (P < 0.01). I pazienti con NGT

Author Affiliations: From the Section of Endocrinology, Department of Clinical Pathophysiology, University of Florence, Florence, Italy.
Corresponding author: Carlo M. Rotella, c.rotella@dfc.unifi.it.

Tabella 1 – *Caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti*

	NGT basso	NGT alto	Pre-diabete basso	Pre-diabete alto
Sesso maschile/femminile	136/249	56/66	52/70	206/227
Età (anni)	37.8 ± 14.1	45.3 ± 13.4*	45.7 ± 12.4†	49.7 ± 12.5‡§
BMI (kg/m²)	33.0 ± 6.6	34.1 ± 7.5	34.1 ± 6.6†	36.2 ± 7.3‡§
Circonferenza vita (cm)	104.4 ± 13.9	107.9 ± 14.7	104.6 ± 13.3	111.2 ± 13.6‡§
Glicemia				
0′ (mg/dl)	89.0 ± 6.3	92.1 ± 5.2*	102.9 ± 8.0	106.4 ± 9.0‖
30′ (mg/dl)	30.1 ± 22.3	157.6 ± 19.3*	146.5 ± 23.0	172.9 ± 23.8‖
60′ (mg/dl)	118.2 ± 21.1	174.0 ± 17.9¶	132.8 ± 16.2	194.0 ± 27.6‖
120′ (mg/dl)	99.2 ± 19.4	112.9 ± 19.5*	119.5 ± 27.2	146.0 ± 29.4‖
Pressione sistolica (mmHg)	135.4 ± 19.0	140.9 ± 20.4*	141.9 ± 21.0†	146.5 ± 21.9§**
Pressione diastolica (mmHg)	83.2 ± 11.2	85.8 ± 11.4	86.8 ± 12.5†	89.0 ± 12.6§**
Acido urico (mg/dl)	4.0 ± 1.0	4.5 ± 1.2*	4.2 ± 0.9	4.8 ± 1.3‡§
Fibrinogeno (mg/dl)	347.7 ± 85.3	360.8 ± 80.1*	369.3 ± 71.5†‡††**	379.0 ± 77.0‡§**
Conta WBC (×10⁹/l)	6.0 ± 1.2	6.8 ± 1.4*	7.1 ± 1.3†‡	7.8 ± 1.5‡§**
Sensibilità insulinica	4.8 ± 2.5	3.2 ± 1.7‖	3.8 ± 1.9‡‡	2.7 ± 1.3‡§§
Rapporto trigliceridi-colesterolo HDL	2.6 ± 2.2	3.4 ± 2.7*	3.5 ± 3.0†	4.3 ± 3.6§**
Rapporto colesterolo totale–colesterolo HDL	3.9 ± 1.4	4.6 ± 1.4*	4.9 ± 1.5†	5.3 ± 1.5‡§**

I dati sono medie ± SD. *P < 0.05 vs. NGT basso; †P < 0.05 vs. NGT basso; ‡P < 0.05 vs. pre-diabete basso; §P < 0.05 vs. NGT basso; ‖P < 0.01 vs. pre-diabete basso; ¶P < 0.01 vs. NGT basso; **P < 0.05 vs. NGT alto; ††P < 0.05 vs. NGT alto; ‡‡P < 0.01 vs. NGT basso; §§P < 0.01 vs. NGT basso.

alto e pre-diabete alto mostravano un aumento significativo (P < 0.05) dei livelli di fibrinogeno e della conta WBC rispetto ai soggetti con NGT basso e pre-diabete basso; tutti i soggetti con una qualsiasi anamnesi di CVD erano esclusi dall'analisi (Tabella 1). I soggetti con NGT alto e pre-diabete alto erano più anziani, di sesso femminile e con BMI più alto rispetto ai pazienti con NGT basso e pre-diabete basso; è stata pertanto applicata un'analisi di regressione logistica aggiustata per età, sesso e BMI. Dopo l'analisi aggiustata, la concentrazione di fibrinogeno e la conta WBC rimanevano significativamente associate a sesso (P < 0.001), età (P < 0.001), BMI (P < 0.05) e 1hPG (P < 0.001). Il rapporto trigliceridi-colesterolo HDL risultava significativamente aumentato nei soggetti con NGT alto rispetto ai soggetti con NGT basso, nei soggetti con pre-diabete basso rispetto ai soggetti con NGT basso, nei soggetti con pre-diabete alto rispetto soggetti con NGT basso, e tra i soggetti con pre-diabete alto ed NGT alto (per tutti, P < 0.05). Livelli significativamente più alti del rapporto colesterolo totale-colesterolo HDL sono stati riscontrati nei soggetti con NGT alto rispetto ai soggetti con NGT basso, nei soggetti con pre-diabete basso rispetto ai soggetti con NGT basso, nei soggetti con pre-diabete alto rispetto ai soggetti con NGT alto, e nei pazienti con NGT basso ed NGT alto (per tutti, P < 0.05). Concentrazioni significativamente aumentate di acido urico sono state osservate nei pazienti con NGT alto rispetto ai pazienti con NGT basso (P < 0.05), nei pazienti con pre-diabete alto rispetto ai pazienti con pre-diabete basso, e nei pazienti con NGT basso ed NGT alto (per tutti, P < 0.05). Si è riscontrata una sensibilità insulinica significativamente più bassa tra i soggetti con pre-diabete alto rispetto a quelli con pre-diabete basso e tra i soggetti con NGT alto rispetto quelli con NGT passo (P < 0.01). La prevalenza complessiva della sindrome metabolica era del 43.5%. Considerando i soggetti con 1hPG >155 mg/dl, il 100% di questi rispondeva ai criteri di sindrome metabolica, mentre solo il 31.0% dei pazienti senza diagnosi di sindrome aveva 1hPG >155 mg/dl.

CONCLUSIONI

Il pre-diabete è associato ad un alto rischio di diabete di tipo 2, infiammazione subclinica, arteriosclerosi precoce e CVD. Si è inoltre osservato che soggetti con NGT e 1hPG >155 mg/dl avevano un rischio di diabete di tipo 2 cinque volte maggiore rispetto soggetti con NGT e 1hPG al di sotto di 155 mg/dl (5). In questo studio, i soggetti con NGT alto mostravano conta WBC e livelli di fibrinogeno aumentati, segni di infiammazione subclinica, così come i pazienti con pre-diabete ed un significativo peggioramento del profilo lipidico rispetto ai pazienti con NGT basso. Il meccanismo che collega un'elevata 1hPG ad infiammazione subclinica è probabilmente rappresentato dall'iperglicemia, che causa un aumento delle concentrazioni di citochine attraverso meccanismi ossidativi, e questo effetto è maggiormente pronunciato nei pazienti con alterata regolazione della glicemia (3).

I soggetti con 1hPG >155 mg/dl mostravano una sensibilità insulinica significativamente più bassa (indice di Matsuda). Come osservato precedentemente, vi è una forte correlazione tra sindrome metabolica e diminuita sensibilità insulinica (12); dunque, la correlazione osservata tra elevata 1hPG e insulinoresistenza potrebbe essere spiegata dall'alta prevalenza di sindrome metabolica nei pazienti con elevata 1hPG.

Abbiamo deciso di validare i livelli di infiammazione attraverso il dosaggio del fibrinogeno e la conta WBC, senza prendere in considerazione la proteina C-reattiva. È importante sottolineare che la misurazione delle concentrazioni di proteina C-reattiva (CRP) richiede un metodo di dosaggio ad alta sensibilità, non disponibile in tutti i laboratori; inoltre, da parecchi dati si evince che elevati livelli di CRP sono associati ad aumentata CVD, ma di recente l'analisi dei polimorfismi del gene CRP nei soggetti caucasici ha mostrato che questi polimorfismi non erano associati ad un aumentato rischio di malattia vascolare ischemica (13), creando dubbi sulla validità di tale misurazione nella pratica clinica. Un'elevata conta WBC è associata ad un'aumentata morbilità correlata a CVD e mortalità in parecchie popolazioni ed ambiti clinici; essa potrebbe rivelarsi un marker di rischio di CVD meno costoso e più prontamente accessibile rispetto agli altri fattori di rischio conosciuti (14,15).

In conclusione, i nostri dati mostrano l'importanza della 1hPG >155 mg/dl come valore correlato ad infiammazione subclinica, disordini lipidici ed insulinoresistenza; tale soglia andrebbe dunque presa in seria considerazione per identificare i soggetti ad alto rischio di CVD.

Bibliografia

1. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, Zinman B, the American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. Diabetes Care 2007;30:753–759

2. Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. Am J Cardiol 2003;92:18J–26J
3. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. Circulation 2002;106: 2067–2072
4. Ohshita K, Yamane K, Hanafusa M, Mori H, Mito K, Okubo M, Hara H, Kohno N. Elevated white blood cell count in subjects with impaired glucose tolerance. Diabetes Care 2004;27:491–496
5. Abdul-Ghani MA, Abdul-Ghani T, Ali N, Defronzo RA. One-hour plasma glucose concentration and the metabolic syndrome identify subjects at high risk for future type 2 diabetes. Diabetes Care 2008;31:1650–1655
6. Abdul-Ghani MA, Lyssenko V, Tuomi T, DeFronzo RA, Groop L. Fasting versus postload plasma glucose concentration and the risk for future type 2 diabetes: results from the Botnia Study. Diabetes Care 2009;32:281–286
7. Succurro E, Marini MA, Arturi F, Grembiale A, Lugarà M, Andreozzi F, Sciacqua A, Lauro R, Hribal ML, Perticone F, Sesti G. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. Atherosclerosis 2009;207: 245–249
8. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing. Diabetes Care 1999;22: 1462–1470
9. Kannel WB, Vasan RS, Keyes MJ, Sullivan LM, Robins SJ. Usefulness of the triglyceride-high-density lipoprotein versus the cholesterol-high-density lipoprotein ratio for predicting insulin resistance and cardiometabolic risk (from the Framingham Offspring Cohort). Am J Cardiol 2008; 101:497–501
10. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. Diabetes Care 2003;26:3160–3167
11. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F, the American Heart Association, the National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. Circulation 2005;112:2735–2752
12. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Festa A, Bergman RN, Mykkänen L, Karter A, Saad MF, Wagenknecht LE. Low insulin sensitivity (S(i) = 0) in diabetic and nondiabetic subjects in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study: is it associated with components of the metabolic syndrome and nontraditional risk factors? Diabetes Care 2003;26:2796–2803
13. Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. N Engl J Med 2008;359:1897–1908
14. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. J Am Coll Cardiol 2004;44:1945–1956
15. Ikonomidis I, Stamatelopoulos K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. Atherosclerosis 2008;199:3–11

Terapie incretiniche per il diabete di tipo 2: rischi e benefici a confronto

Daniel J. Drucker, MD[1]
Steven I. Sherman, MD[2]
Fred S. Gorelick, MD[3]
Richard M. Bergenstal, MD[4]
Robert S. Sherwin, MD[3]
John B. Buse, MD, PhD[5]

Il diabete di tipo 2 è un disordine metabolico complesso, caratterizzato da iperglicemia derivante da una combinazione di insufficiente secrezione insulinica e resistenza all'azione dell'insulina. Incidenza e prevalenza del diabete di tipo 2 sono in costante aumento, in parte alimentate da un concomitante aumento della percentuale di soggetti obesi a livello mondiale. Poiché vi è evidenza da parte di studi longitudinali sul diabete di tipo 2 del collegamento tra un migliore controllo glicemico e una riduzione delle complicanze associate al diabete, la terapia per il diabete di tipo 2 suscita notevole interesse (Fig. 1), con particolare attenzione alla produzione e l'utilizzo di farmaci di maggiore efficacia e sicurezza rispetto a quelli attualmente disponibili.

Sebbene il numero di pazienti con diabete di tipo 2 che riescono a raggiungere livelli target di HbA1c sia in costante aumento, vi è un notevole numero di soggetti che continuano a non raggiungere livelli accettabili e rimangono ad alto rischio di complicanze correlate al diabete (1). Sono inoltre molti i soggetti con diabete di tipo 2 che non raggiungono i valori target per glicemia, lipidi e pressione arteriosa: solamente il 12.2% dei pazienti raggiunge tali valori nonostante i miglioramenti nel campo dei farmaci per l'iperglicemia, la dislipidemia e l'ipertensione (2). L'introduzione in commercio di nuovi farmaci per il trattamento del diabete di tipo 2 ha ampliato le opzioni terapeutiche; tuttavia non vi sono attualmente in commercio farmaci che abbiano un profilo ideale in quanto ad efficacia e sicurezza. Sono dunque necessari farmaci che abbiano elevata efficacia, che siano indiscutibilmente sicuri, della massima tollerabilità e facili da somministrare, in modo da consentire un'aderenza a lungo termine riducendo le comuni comorbidità e complicanze del diabete (Fig. 1). Inoltre, per molti pazienti è necessaria una terapia combinata per raggiungere un controllo efficace della malattia (3). La terapia che viene inizialmente raccomandata prevede in genere l'istruzione del paziente nella gestione di molti aspetti del proprio stile di vita, in combinazione con la metformina, che è considerata il trattamento di elezione nell'approccio iniziale verso il diabete di tipo 2. Permangono invece una notevole incertezza e scarso consenso riguardo alla scelta dei successivi farmaci da somministrare in aggiunta alla metformina per ottimizzare il controllo glicemico.

In recenti linee guida si è sottolineata l'importanza dell'uso dell'insulina, delle sulfoniluree e dei tiazolidinedioni come farmaci da affiancare alla metformina per via della loro dimostrata efficacia in studi a lungo termine. Di recente però altri studi, che hanno esaminato l'utilizzo intensivo delle suddette terapie finalizzato a raggiungere livelli glicemici target in pazienti con malattia cardiovascolare o molteplici fattori di rischio, hanno mostrato una maggiore frequenza di ipoglicemie, fratture, ricoveri per scompenso cardiaco congestizio, aumento ponderale e, in alcune analisi, aumento della mortalità con benefici modesti sull'infarto del miocardio. Ciò ha portato a un riesame delle linee guida, onde minimizzare il rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare (3,4) ed ha in particolare focalizzato l'attenzione sulle terapie incretiniche.

Terapie incretiniche: meccanismi d'azione e benefici

I due gruppi di farmaci approvati più di recente per il diabete di tipo 2, gli agonisti dei recettori GLP-1 (GLP-1R) e gli inibitori della dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4i), esercitano la propria azione potenziando il segnale del recettore incretinico. Le incretine sono ormoni prodotti dalle cellule endocrine intestinali, principalmente il GLP-1 e il polipeptide insulinotropico glucosio-dipendente (GIP), secreti in piccole quantità basali nella fase del digiuno. In seguito all'ingestione di cibo, vi è un rapido e temporaneo aumento dei loro livelli in circolo. Poiché il GLP-1 endogeno ha un'emivita molto breve, dovuta a clearance da parte dei reni e degradazione del frammento NH_2-terminale da parte dell'enzima DPP-4, sono stati studiati agonisti del GLP-1R a più lunga emivita. L'Exendin-4, un agonista del GLP-1R strutturalmente correlato al peptide intestinale endogeno, è stato approvato per il trattamento del diabete di tipo 2 negli U.S.A. nell'aprile del 2005 ed è attualmente somministrato per via sottocutanea (10 µg due volte al giorno) in monoterapia in soggetti che non riescono a raggiungere un controllo glicemico adeguato soltando modificando il proprio stile di vita (non in Italia) o con uno o più agenti ipoglicemizzanti orali. La liraglutide, in fase di studio, è un agonista dell'analogo acilato GLP-1R approvato in Europa, che si lega in modo non covalente all'albumina e mostra una maggiore durata d'azione, che lo rende adatto per una somministrazione giornaliera. È anche in fase di studio un preparato di exenatide ad azione molto prolungata, da somministrarsi una volta alla settimana, già valutato in trial clinici controllati e che sembra avere maggiore efficacia dell'exenatide somministrata due volte al giorno (5).

Il sitagliptin è stato il primo DPP-4i approvato negli U.S.A. nell'ottobre del 2006. Esso esercita la propria azione glico-regolatrice prevenendo il degrado e quindi potenziando l'azione di GLP-1 e GIP (6). Il sitagliptin viene somministrato con un'unica compressa giornaliera da 100-mg, in monoterapia (non in Italia) o in terapia combinata con altri farmaci ipoglicemizzanti orali. Il sitagliptin è ben tollerato e non è associato a nausea o vomito poiché i livelli di GLP-1 endogeno che si ottengono dopo inibizione della DPP-4 sono nel limite massimo del range fisiologico. Inoltre, la terapia con inibitori della DPP-4 (DPP-4i) non è associata a rallentamento dello svuotamento gastrico o calo ponderale, e i dati a disposizione suggeriscono che gli agonisti del GLP-1R a lento rilascio esercitano un controllo dei livelli glicemici più potente rispetto ai DPP-4i, grazie a una maggiore attivazione del GLP-1R. Il vildagliptin, un al-

Author Affiliations: [1]Department of Medicine, Samuel Lunenfeld Research Institute, University of Toronto, Toronto, Ontario; [2]The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas; [3]Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; [4]International Diabetes Center, Minneapolis, Minnesota; [5]Division of Endocrinology, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina.
Corresponding author: Daniel J. Drucker, d.drucker@utoronto.ca.

Agenti anti-iperglicemici per il diabete di tipo 2

Classe	Riduzione dell'HbA1c	Ipoglicemia	Variazioni ponderali	Fattori di rischio CVD	Dosaggio (volte/die)	Controindicazioni per comorbidità
Metformina	**1.5**	**No**	**Nessuna**	**Minimi**	**2**	**reni e fegato**
Insulina a lento rilascio	**1.5 – 2.5**	**Sì**	**Aumento**	**TG**	**1 iniezione**	**Nessuna**
Insulina ad azione rapida	**1.5 – 2.5**	**Sì**	**Aumento**	**TG**	**1-4 iniezioni**	**Nessuna**
Sulfoniluree	**1.5**	**Sì**	**Aumento**	**Nessuno**	**1**	**Essenzialmente nessuna**
Tiazolidinedioni	**0.5 – 1.4**	**No**	**Aumento**	**Variabili**	**1**	**CHF, fegato**
Repaglinide	**1 – 1.5**	**Sì**	**Aumento**	**Nessuno**	**3**	**Essenzialmente nessuna**
Nateglinide	**0.5 – 0.8**	**Raramente**	**Aumento**	**Nessuno**	**3**	**Essenzialmente nessuna**
Inibitori dell'alfa-glucosidasi	**0.5 – 0.8**	**No**	**Nessuna**	**Minimi**	**3**	**Essenzialmente nessuna**
Analoghi dell'amilina	**0.5 – 1.0**	**No**	**Riduzione**	**Con calo ponderale**	**3 iniezioni**	**Nessuna**
Agonisti del GLP-1R	**0.5 – 1.0**	**No**	**Riduzione**	**Con calo ponderale**	**2 iniezioni**	**Reni**
Inibitori del DPP-4	**0.6 – 0.8**	**No**	**Nessuna**	**Nessuno**	**1**	**Nessuna**
Sequestranti degli acidi bliari	**0.5**	**No**	**Nessuna**	**LDL**	**1-2**	**TG severa**
Bromocriptina	**0.7**	**No**	**Nessuna**	**Minimi**	**1**	**Essenzialmente nessuna**

Figura 1 – *Confronto relativo delle proprietà mostrate da diverse classi di farmaci approvati per il trattamento del diabete di tipo 2. CVD, malattie cardiovascolari; TG, trigliceridi; CHF, scompenso cardiaco congestizio. Le riduzioni dei livelli di HbA1c dipendono dai livelli di partenza.*

tro DPP-4i, è approvato in Europa e altri paesi, e il saxagliptin è stato recentemente approvato negli USA. Parecchi altri farmaci DPP-4i sono in fase di revisione da parte delle autorità competenti.

Gli agonisti del GLP-1R controllano i livelli ematici di glucosio regolando la funzione insulare, principalmente stimolando la secrezione di insulina e inibendo quella del glucagone (7). Queste azioni dei farmaci GLP-1R sono correlate ai livelli glicemici e spiegano il basso rischio di ipoglicemia in assenza di una concomitante terapia con sulfoniluree. L'attivazione del GLP-1R inibisce inoltre lo svuotamento gastrico e porta ad assumere minori quantità di cibo, con conseguente calo ponderale nella maggior parte dei soggetti trattati (8). Il GLP-1R è espresso anche nei cardiomiociti e nelle cellule endoteliali, e studi preclinici dimostrano che l'attivazione del GLP-1R è associata a cardioprotezione e a infarti di minore estensione in modelli sperimentali di ischemia coronarica (9,10). Una limitata evidenza suggerisce che il GLP-1 può anche preservare la funzione ventricolare e migliorare la prognosi dei soggetti con scompenso cardiaco o infarto del miocardio (11,12). Sia l'exenatide che la liraglutide, inoltre, contribuiscono a ridurre i livelli di pressione arteriosa, il peso corporeo e a migliorare il profilo lipidico nei soggetti con diabete di tipo 2 (13), il che fa sperare che il trattamento a lungo termine con questi farmaci possa ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari. È interessante notare che un metabolita del GLP-1, il GLP-1 (9–36), ha esercitato un'azione protettiva anche in studi preclinici attraverso meccanismi indipendenti dal GLP-1R (14); l'attuale ricerca mira dunque a comprendere la complessità dell'azione incretinica nel sistema cardiovascolare e il potenziale delle terapie incretiniche per modulare in vivo in maniera differenziata i meccanismi di cardioprotezione nei soggetti diabetici (15). I principali effetti collaterali riscontrati con la somministrazione di exenatide e liraglutide sono nausea e vomito, che generalmente si attenuano nel tempo (13). L'analisi dell'azione antidiabetica del GLP-1 ha dimostrato che l'attivazione del GLP-1R per 24 h permette un controllo glicemico più deciso rispetto a periodi di stimolo di più breve durata (16). È però possibile che l'attivazione sostenuta del GLP-1R sia associata a una riduzione modesta della glicemia postprandiale (5,13), osservazione importante per i ricercatori interessati alla correlazione tra glicemia postprandiale e morbilità e mortalità cardiovascolare. Poiché l'exenatide va somministrata due volte al giorno e non attiva il GLP-1R per 24 h, si è molto lavorato sull'elaborazione di analoghi del GLP-1R con azione prolungata (Fig. 2) da somministrarsi una volta

Exenatide e agonisti del GLP-1 ad azione prolungata: *similitudini e differenze*

Proprietà/Effetto	Exenatide[1]	Agonisti[2,3] > 24 h in studio
Secrezione di insulina e glucagone dipendenti dalla glicemia	Sì	Sì
Rallenta lo svuotamento gastrico	Sì	Poco o no
Effetto a livello ponderale	Calo ponderale	Calo ponderale
Effetto sull'HbA1c	Riduzione ~ 1%	Riduzione ~ 1.5%
Effetto sulla glicemia a digiuno	Modesto	Buono
Effetto sulla glicemia postprandiale	Buono	Modesto
Effetto su fattori di rischio CVD	Miglioramento (con calo ponderale)	Miglioramento
Comuni effetti collaterali	Nausea	Lieve nausea
Pancreatite	Rara	Rara
Somministrazione	Due volte al giorno	Giornalmente o settimanalmente
Tumore tiroideo midollare nei roditori	Segnali scarsi o nulli	Segnali

1. Amori RE, et al. *JAMA*. 2007; 298; 194-206.
2. Exenatide LAR (una volta a settimana): Drucker DJ, et al. *Lancet*. 2008; 372:1240-1250.
3. Liraglutide: Blonde L. et al. *Can J Diabetes*. 2008;32(suppl): A107

Figura 2 – *Raffronto tra le caratteristiche associate all'exenatide somministrata due volte al giorno e quelle della classe emergente di agonisti del GLP-1R ad azione prolungata, la cui attivazione del GLP-1R è più sostenuta e di maggiore durata. CVD, malattia cardiovascolare.*

al giorno o una volta a settimana (17). Comportando una attivazione continua del GLP-1R, la liraglutide somministrata una volta al giorno e l'exenatide somministrata una volta alla settimana sembrano essere ipoglicemizzanti più potenti dell'exenatide somministrata due volte al giorno (5,13). Essi sembrano inoltre associati a una maggiore tollerabilità e a migliore accettazione dei pazienti, oltre a maggiori benefici riguardo ai fattori di rischio cardiovascolare (Fig. 2). Vi sono attualmente in studio più di una dozzina di agonisti del GLP-1R ad azione prolungata per il trattamento del diabete di tipo 2 (8). Parecchi articoli hanno di recente enfatizzato i meccanismi di azione e i risultati clinici ottenuti nei trial sull'efficacia delle terapie incretiniche (8,17). Esamineremo qui invece eventi indesiderati e sicurezza in relazione ai suddetti farmaci.

Eventi indesiderati associati agli agonisti del GLP-1R Pancreatite acuta.

È stato riscontrato, monitorando la popolazione trattata, che la pancreatite è un raro effetto collaterale associato alla terapia con exenatide. Vi sono molte cause predisponenti e fattori di rischio per la pancreatite acuta, e i farmaci correlati alla sua insorgenza sono oltre 200. L'incidenza della pancreatite varia considerevolmente tra i farmaci; è relativamente comune nei soggetti trattati con 6-mercaptopurina e azatioprina (2–5%), ma molto rara in caso di trattamento con steroidi e tiazidi. Varia anche il grado di severità della malattia; spesso la pancreatite indotta dalla 6-mercaptopurina è severa, mentre se causata da inibitori della colinesterasi è di solito lieve. Vi sono solo due casi in cui si conosce il meccanismo di induzione della malattia da parte del farmaco, vale a dire quello dei farmaci che causano ipertrigliceridemia (ad es., alcuni inibitori della proteasi dell'HIV, estrogeni, isotretinoin) e farmaci che sono tossine mitocondriali. Non si ritiene vi siano farmaci che causano pancreatiti croniche, sebbene ciò non si possa escludere. Sono stati progettati numerosi modelli animali per la pancreatite; tuttavia, i farmaci associati alla pancreatite nell'uomo sono raramente causa di malattia nei roditori. Resta ancora da chiarire se queste osservazioni specifiche riguardo a talune specie riflettano differenze nel metabolismo dei farmaci e nelle risposte del pancreas, infiammazioni comprese, o il fatto che alcuni farmaci possano agire come sensibilizzatori e siano necessari altri fattori per causare la malattia.

I dati clinici relativi agli agonisti del GLP-1R e ai DPP-4i riguardo alla pancreatite provengono da una serie limitata di case report, quello sugli eventi indesiderati raccolto dalla U.S. Food and Drug Administration's (FDA), e i trial clinici effettuati dalle case farmaceutiche. Nel 2008 è stato pubblicato un report di 30 casi di individui trattati con exenatide nei quali si era manifestata una pancreatite acuta (18). Gli autori notavano che nel 90% di questi soggetti vi erano altri fattori che potevano predisporre alla pancreatite. Il rechallenge, una procedura standard per l'assegnazione della causalità degli eventi indotti da farmaci, è stato effettuato solo su tre pazienti, ma in ciascuno di essi è stato associato alla ricorrenza di sintomi. La ricorrenza di sintomi col rechallenge, tuttavia, veniva riferita in alcuni pazienti solo dopo settimane. Nella maggior parte dei pazienti con pancreatite indotta da farmaci, il rechallenge solitamente induce la malattia nel giro di pochi giorni. Successivamente, venivano riferiti alla FDA casi di pancreatite emorragica e alcuni decessi di pazienti trattati con exenatide, ma nessun decesso per pazienti trattati col sitagliptin (19). In un recente studio si sono utilizzati gli archivi di compagnie assicu-

rative per determinare che il rischio di pancreatite in soggetti con follow-up fino a un anno trattati con sitagliptin ed exenatide era rispettivamente 0.12% e 0.13% (20). Questi rischi relativi non differivano da quelli di una coorte di controllo trattata con metformina o glibenclamide. I dati della casa farmaceutica produttrice della liraglutide riferivano una bassa incidenza di pancreatite acuta (0.8 casi /1.000 pazienti-anni). Va notato che la valutazione della pancreatite nei soggetti con diabete di tipo 2 suggerisce che il rischio per questi pazienti risulta tre volte maggiore rispetto ai soggetti non diabetici (21). Poiché soltanto una frazione di tale rischio potrebbe essere attribuita alla pancreatite biliare, sembra plausibile che altri fattori come obesità e ipertrigliceridemia possano contribuire all'aumento del rischio in questa popolazione.

Parecchi studi sperimentali hanno esaminato gli effetti degli agenti incretinici sul pancreas di animali. Koehler et al. (22) non hanno riscontrato evidenza di pancreatite in topi trattati soltanto con la exendina-4, antagonista del GLP-1R, né alcun aumento della risposta pancreatica dipendente dal GLP-1R nel modello di iperstimolazione con ceruleina. Nachnani et al. (23) hanno invece riscontrato evidenza istologica di lesioni infiammatorie acinari, drop-out cellulare con possibili fibrosi e livelli aumentati di lipasi sierica in ratti Sprague-Dawley trattati con exendina-4 per 75 giorni. Uno studio di Matveyenko et al. (24) ha esaminato gli effetti del sitagliptin in ratti transgenici diabetici HIP (human islet amyloid polypeptide). I ricercatori hanno riferito che in uno degli otto ratti HIP trattati col farmaco si manifestava pancreatite acuta e notavano proliferazione e metaplasia duttale pancreatica e concomitante fibrosi in tre ratti. Alcuni particolari riscontrati a livello istologico negli ultimi due studi erano molto simili, e si osservavano modifiche simili a quelle della pancreatite cronica. Gli studi effettuati su animali sollevano parecchie domande che sono fonte di confusione, vale a dire: vi possono essere differenze nella risposta pancreatica tra gli agonisti del GLP-1R e i DPP-4i negli esseri umani rispetto ai roditori e in specifici modelli preclinici di diabete rispetto a quelli non diabetici? Sebbene resti da chiarire la rilevanza dei risultati ottenuti su ratti transgenici rispetto alla malattia nell'uomo, quello studio suggerisce che i DPP-4i potrebbero indurre metaplasia pancreatica in specifiche condizioni sperimentali. In poche parole, i dati clinici e sperimentali che collegano gli agonisti del GLP-1R e i DPP-4i alla pancreatite sono ancora incompleti. Sono necessari maggiori informazioni perché si possa determinare se questi agenti aumentino in maniera sostanziale il rischio di pancreatite acuta, e se tale rischio tenda ad essere severo. I pazienti trattati con questi farmaci dovranno tuttavia essere sottoposti a monitoraggio continuo, e i medici dovrebbero accertarsi di potere escludere altre cause di pancreatite acuta quando questa si manifesti in soggetti trattati coi suddetti farmaci. Sebbene la diagnosi di pancreatite indotta dal farmaco avrebbe bisogno di dati clinici di conferma in seguito a rechallenge del farmaco, un trial del genere deve essere considerato con cautela. Poiché gli agonisti del GLP-1R possono anche influire sulla risposta dei muscoli lisci e regolare la funzione colangiocitica (25), andrebbero anche esaminati i loro effetti sul tratto biliare e sulla formazione di calcoli biliari.

Gli aspetti che collegano questi agenti farmacologici alla metaplasia pancreatica e alla pancreatite cronica, come viene adesso suggerito da due studi sperimentali, rappresentano un problema diverso. È necessario intraprendere studi sperimentali più a lungo termine, che utilizzino agonisti del GLP-1R e DPP-4i in diverse specie e in più modelli sperimentali per potere chiarire l'importanza di questi dati. Sembra dunque prudente monitorare funzione del pancreas e malattia pancreatica in pazienti trattati con agonisti del GLP-1R e DPP-4i in trial clinici prospettici controllati a lungo termine.

Carcinoma midollare della tiroide.

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) è un tumore neuroendocrino relativamente raro, con un'incidenza annuale stimata negli U.S.A. di meno di 1.000 e un rischio di insorgenza nell'arco vitale dello 0.013% (26). Se viene diagnosticato tempestivamente e resta confinato alla ghiandola tiroidea, la sopravvivenza a lungo termine dell'MTC raggiunge quasi il 100% (27). Circa il 25% dei casi di MTC si manifestano come parte di una sindrome autosomica dominante ereditaria, la neoplasia endocrina multipla di tipo 2 o l'MTC familiare, e praticamente tutti i tumori familiari sono causati da mutazioni ereditate nel proto-oncogene RET. Dei casi sporadici di MTC, almeno il 40% sono associati a mutazioni somatiche e RET, con prognosi peggiore nei tumori legati a mutazioni.

I precursori a livello istologico dell'MTC nelle sindromi ereditarie sono ben descritti, a cominciare dall'iperplasia delle cellule C, fino all'iperplasia nodulare delle cellule C e l'MTC. Tra i casi di MTC che si presentano sporadicamente, tuttavia, il ruolo di questa sequenza istologica non è definito, e l'esatta distinzione tra iperplasia delle cellule C neoplastica e non neoplastica resta ancora da definire (28,29). In quanto tumori derivati dalle cellule C, gli MTC generalmente secernono l'ormone calcitonina ed alti livelli sierici di calcitonina (>100 pg/ml) sono specifici quasi al 100% per la presenza di MTC (30,31). Invece la specificità delle concentrazioni di calcitonina sierica tra il limite superiore del range di riferimento e 100 pg/ml è notevolmente più limitata. Altre cause di ipercalcitoninemia moderata includono tiroidite linfocitica, insufficienza renale cronica, pancreatite, ipercalcemia, ipergastrinemia (di qualsivoglia eziologia) e persino iperlipemia postprandiale (31,32). Un'infusione di pentagastrina per via endovenosa provoca il rilascio di calcitonina, metodo comunemente utilizzato per distinguere, nell'ipercalcitoninemia lieve, le cause neoplastiche da quelle non neoplastiche; la pentagastrina però non è più disponibile per uso umano negli USA, e l'accuratezza diagnostica di stimoli alternativi come l'infusione di calcio resta ancora da verificare (31).

I modelli animali di MTC presentano dei limiti riguardo alla biologia e l'epidemiologia dell'MTC nell'uomo. Nei ratti si manifestano, ad una frequenza notevolmente alta, lesioni spontanee delle cellule C correlate all'età, specialmente iperplasia nodulare delle cellule C. L'MTC compare nello 0.5–1% della maggior parte delle specie di ratti studiate, con aumentata frequenza in quelli di sesso maschile e in quelli di età avanzata; non sono state riferite mutazioni RET spontanee e in genere mancano alcune caratteristiche istologiche tipiche dell'MTC dell'uomo. L'MTC spontaneo si manifesta meno frequentemente nei topi e la maggior parte dei modelli animali studiati sono o transgenici o xenotrapianti della ben definita linea cellulare TT.

L'assunzione di cibo collega la secrezione di incretine con la stimolazione della secrezione di calcitonina nei roditori, verosimilmente attraverso recettori GLP-1 espressi nelle linee cellulari di MTC nei roditori, e il GLP-1 stimola il rilascio di calcitonina nei roditori in vivo (33–35). L'analisi dei dati riportati nel rapporto emesso il 2 Aprile 2009 dalla FDA Advisory Committee riguardante la liraglutide ha rivelato che studi tossicologici preclinici sulla liraglutide riferivano iperplasia delle cellule C e MTC aumentando l'esposizione alla liraglutide. Alla massima esposizione del farmaco, l'MTC si riscontrava nel 14% dei maschi e nel 6% delle femmine di ratti Sprague-Dawley, al di sopra delle percentuali osservate in controlli effettuati su ratti non trattati. Lesioni delle cellule C sono state anche osservate con la liraglutide in topi CD-1, anche se con frequenza di gran lunga minore. Non sono state descritte lesioni delle cellule C in scimmie della specie del macaco cinomolgo: in contrasto, l'exenatide somministrata una volta al giorno nei roditori è associata ad

un'alta frequenza di lesioni nodulari delle cellule C, ma non sono stati riferiti carcinomi (36). Nel monitoraggio della sicurezza dei molteplici trial clinici con la liraglutide, si è riscontrato che in alcuni pazienti con livelli indosabili di calcitonina prima dell'inizio della terapia col farmaco studiato (liraglutide, placebo o un comparatore attivo) si sono riscontrati livelli che rientravano nei valori medi della norma; in qualche paziente si manifestava una lieve ipercalcitoninemia durante la terapia. Nei vari trial, in sei pazienti si sono riscontrate cellule C alla tiroidectomia dopo la terapia (36). Di questi pazienti, quattro facevano parte del braccio trattato con liraglutide, ma tre di essi avevano elevati livelli di calcitonina prima di iniziare il trattamento. Gli altri due pazienti appartenevano a bracci trattati con un comparatore attivo, e uno aveva elevati livelli di calcitonina prima di iniziare il trattamento. Quest'unico paziente aveva MTC ed è stato trattato con un comparatore attivo non GLP-1; il paziente aveva livelli di calcitonina notevolmente elevati prima di iniziare la terapia col comparatore non GLP-1. In tutti i restanti pazienti sottoposti a tiroidectomia per ipercalcitoninemia si è riscontrata iperplasia delle cellule C. Stando alle note informative emesse dalla FDA, non vi sono stati casi di lesioni delle cellule C istologicamente documentati in pazienti trattati con exenatide. Alcuni casi di carcinoma papillifero della tiroide sono stati inoltre riportati nel programma di studio clinico della liraglutide; l'esiguo numero di casi, tuttavia, l'identificazione isto-patologica incidentale delle lesioni, insieme ad una mancata plausibiltà biologica, suggerisce che questo sia un riscontro occasionale, non direttamente correlato alla terapia con gli agonisti del GLP-1R.

In sintesi, nei roditori esposti a liraglutide ed exenatide si manifestano lesioni delle cellule C ad una frequenza relativamente alta, sebbene gli attuali dati a nostra disposizione suggeriscano che nei roditori MTC possa esservi specificità verso gli agonisti del GLP-1R ad azione prolungata, probabilmente per via della sostenuta attivazione del GLP-1R. A causa della difficoltà nel distinguere forme neoplastiche e non neoplastiche di iperplasia delle cellule C sia nei roditori che nell'uomo, la significatività diagnostica dell'iperplasia delle cellule C è ancora da chiarire. Aumenti minimi dei livelli di calcitonina non sono specifici e i metodi attualmente a disposizione di valutazione dinamica non contribuiscono a chiarire la eziologia. Data l'estrema rarità dell'MTC nell'uomo, il numero dei pazienti che dovrebbero essere trattati nell'arco di 10 anni perché vi sia un ulteriore caso di MTC potrebbe essere estremamente alto (35–55.000 se il rischio è raddoppiato; 10–15.000 se il rischio è quintuplicato). Inoltre, le differenze a livello biologico nelle cellule C tra roditori ed esseri umani per quanto riguarda la risposta all'attivazione del GLP-1R solleva importanti quesiti sull'affidabilità di topi e ratti come modelli per comprendere gli effetti degli agonisti del GLP-1R sulle cellule C nell'uomo.

Sommario e conclusioni

Le terapie incretiniche forniscono nuove opzioni per il trattamento del diabete di tipo 2, permettendo di intensificare la terapia e controllando allo stesso tempo il peso corporeo attraverso meccanismi associati a una bassa frequenza di episodi di ipoglicemia. Gli agonisti del GLP-1R ad azione prolungata attualmente studiati richiedono somministrazioni meno frequenti e sembra abbiano maggior efficacia nel ridurre i livelli di HbA1c rispetto all'exenatide somministrata due volte al giorno o al sitagliptin una volta al giorno. Questi agonisti del GLP-1R ad azione prolungata hanno un notevole potenziale come terapia ipoglicemizzante, poiché essi non solo contribuiscono ad abbassare i livelli glicemici altrettanto o più efficacemente rispetto ad altri farmaci ipoglicemizzanti orali, ma inducono anche calo ponderale e migliorano alcuni fattori di rischio cardiovascolare, minimizzando i rischi di ipoglicemia. Tuttavia, riguardo alla sicurezza vi sono da chiarire due aspetti, pancreatite e carcinoma midollare della tiroide.

La correlazione tra la terapia incretinica e l'insorgenza di pancreatite resta da chiarire. È possibile che questi farmaci non aumentino in maniera sostanziale il rischio di pancreatite acuta nell'uomo, o addirittura che non influiscano minimamente su di esso. Resta da chiarire quanto sia rilevante per l'uomo la metaplasia pancreatica osservata con questi farmaci in due degli studi effettuati su roditori. Sono necessari un continuo monitoraggio clinico e maggiori ricerche per chiarire l'azione degli agonisti del GLP-1R e dei DPP-4i sul pancreas esocrino in soggetti diabetici e non diabetici.

L'attivazione del GLP-1R stimola la secrezione di calcitonina e promuove l'evoluzione dell'iperplasia delle cellule C e del carcinoma midollare della tiroide nei roditori ma non nelle scimmie e resta ancora da chiarire l'azione degli agonisti del GLP-1R sulle cellule C nell'uomo. Per via della rarità del carcinoma midollare della tiroide e per la mancanza di specificità di marker clinici, delle procedure di screening, tranne che nei casi di sindromi familiari, essi sarebbero quasi certamente associati a un aumento di morbilità e forse mortalità come risultato di casi falso-positivi.

Nel complesso, l'evidenza a nostra disposizione sostiene l'utilizzo di terapie incretiniche per i pazienti per i quali è necessario un efficace controllo dei livelli glicemici e del peso corporeo, minimizzando al tempo stesso il rischio di ipoglicemia. Sono necessari ulteriori valutazioni e ricerche per chiarire, nei soggetti trattati con agonisti del GLP-1R e DPP-4i, la rilevanza delle lesioni pancreatiche riscontrate, tra cui pancreatite e metaplasia, e del carcinoma midollare della tiroide riscontrato nei roditori.

Bibliografia

1. Hoerger TJ, Segel JE, Gregg EW, Saaddine JB. Is glycemic control improving in U.S. adults? Diabetes Care 2008;31:81–86
2. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, Sham PC, Tso AW, Lam KS. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. Am J Med 2009;122:443–453
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193–203
4. Bergenstal RM, Bailey CJ, Kendall DM. Therapeutic decision-making in type 2 diabetes: assessing the relative risks and benefits of glucose lowering medications. Am J Med. In press
5. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K, Kendall DM, Trautmann M, Zhuang D, Porter L, DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. Lancet 2008;372:1240–1250
6. Hansotia T, Baggio LL, Delmeire D, Hinke SA, Yamada Y, Tsukiyama K, Seino Y, Holst JJ, Schuit F, Drucker DJ. Double incretin receptor knockout (DIRKO) mice reveal an essential role for the enteroinsular axis in transducing the glucoregulatory actions of DPP-IV inhibitors. Diabetes 2004;53:1326–1335
7. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. Cell Metab 2006;3:153–165
8. Lovshin JA, Drucker DJ. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol 2009;5:262–269
9. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP, Devries JH, Kemperman H, Steendijk P, Verlaan CW, Kerver M, Piek JJ, Doevendans PA, Pasterkamp G, Hoefer IE. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. J Am Coll Cardiol 2009;53:501–510

10. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K, Sadi AM, Zhou YQ, Riazi AM, Baggio LL, Henkelman RM, Husain M, Drucker DJ. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. Diabetes 2009;58:975–983
11. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG, Miske G, Shah A, Elahi D, Shannon RP. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. Circulation 2004;109: 962–965
12. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006;12:694–699
13. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, Zychma M, Blonde L, LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009; 374:39–47
14. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J, Bolz SS, Drucker DJ, Husain M. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. Circulation 2008;117:2340–2350
15. Ban K, Hui S, Drucker DJ, Husain M. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. J Am Soc Hypertens 2009;3:245–259
16. Rachman J, Barrow BA, Levy JC, Turner RC. Near normalisation of diurnal glucose concentrations by continuous administration of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in subjects with NIDDM. Diabetologia 1997;40:205–211
17. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. Lancet 2006; 368:1696–1705
18. Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. N Engl J Med 2008;358: 1970–1971
19. U.S. Federal Drug Administration. Medwatch Sitagliptin Reports of acute pancreatitis [Internet], 2009. Available from http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm183800.htm.
20. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. Curr Med Res Opin 2009;25:1019–1027
21. Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetes Care 2009;32:834–838
22. Koehler JA, Baggio LL, Lamont BJ, Ali S, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptor activation modulates pancreatitis-associated gene expression but does not modify the susceptibility to experimental pancreatitis in mice. Diabetes 2009;58: 2148–2161
23. Nachnani JS, Bulchandani DG, Nookala A, Herndon B, Molteni A, Pandya P, Taylor R, Quinn T, Weide L, Alba LM. Biochemical and histological effects of exendin-4 (exenatide) on the rat pancreas. Diabetologia. 13 September 2009 [Epub ahead of print]
24. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI, Moshtaghian A, Gurlo T, Galasso R, Butler AE, Butler PC. Beneficial endocrine but adverse exocrine effects of sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes: interactions with metformin. Diabetes 2009; 58:1604–1615
25. Marzioni M, Alpini G, Saccomanno S, Candelaresi C, Venter J, Rychlicki C, Fava G, Francis H, Trozzi L, Glaser S, Benedetti A. Glucagon-like peptide-1 and its receptor agonist exendin-4 modulate cholangiocyte adaptive response to cholestasis. Gastroenterology 2007;133:244–255
26. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK (Eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006* [Internet], 2009. Bethesda, MD, National Cancer Institute. Available from http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/, based on November 2008 SEER data submission
27. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. Cancer 2006;107:2134–2142
28. LiVolsi VA. C cell hyperplasia/neoplasia. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:39–41
29. Verga U, Ferrero S, Vicentini L, Brambilla T, Cirello V, Muzza M, Beck-Peccoz P, Fugazzola L. Histopathological and molecular studies in patients with goiter and hypercalcitoninemia: reactive or neoplastic C-cell hyperplasia? Endocr Relat Cancer 2007;14:393–403
30. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92:450–455
31. Elisei R. Routine serum calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22:941–953
32. Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, LiVosli VA, Niccoli-Sire P, John R, Ruf J, Smyth PP, Spencer CA, Stockigt JR, the Guidelines Committee, the National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. Thyroid 2003;13:3–126
33. Crespel A, De Boisvilliers F, Gros L, Kervran A. Effects of glucagon and glucagon-like peptide-1-(7–36) amide on C cells from rat thyroid and medullary thyroid carcinoma CA-77 cell line. Endocrinology 1996;137:3674–3680
34. Körner M, Stöckli M, Waser B, Reubi JC. GLP-1 receptor expression in human tumors and human normal tissues: potential for in vivo targeting. J Nucl Med 2007; 48:736–743
35. Lamari Y, Boissard C, Moukhtar MS, Jullienne A, Rosselin G, Garel JM. Expression of glucagon-like peptide 1 receptor in a murine C cell line: regulation of calcitonin gene by glucagon-like peptide 1. FEBS Lett 1996;393:248–252
36. Parola A. FDA Advisory Committee Nonclinical Briefing Document. NDA 2009; 22–341

Fallimento secondario della metformina in monoterapia nella pratica clinica

JONATHAN B. BROWN, PHD, MPP[1]
CHRISTOPHER CONNER, PHARMD, PHD[2]
GREGORY A. NICHOLS, PHD[1]

OBIETTIVO – Abbiamo cercato di documentare la frequenza dei fallimenti secondari della metformina in monoterapia in ambito di pratica clinica e di identificare quei fattori che possono aiutare a predire il fallimento terapeutico.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – Abbiamo condotto uno studio su 1.799 pazienti con diabete di tipo 2 nei quali, tra il 2004 e il 2006, i livelli di HbA1c si riducevano a <7% dopo avere iniziato ad assumere metformina in monoterapia come primo farmaco ipoglicemizzante. Abbiamo esaminato tutti i valori di HbA1c riportati fino al 31 dicembre 2008 (2–5 anni di follow-up), definendo come fallimento secondario il raggiungimento di livelli di HbA1c ≥ 7.5% o l'aggiunta o la sostituzione con un altro farmaco ipoglicemizzante. Abbiamo utilizzato la regressione logistica per identificare i fattori associati con la probabilità di fallimento secondario.

RISULTATI – Dei 1.799 pazienti studiati, per il 42% (n = 748) si verificava il fallimento secondario; la frequenza media del fallimento corrispondeva al 17% annuo. Tuttavia nei pazienti che iniziavano ad assumere la metformina entro 3 mesi dalla diagnosi di diabete il fallimento si verificava con una frequenza aggiustata per età e per HbA1c del 12.2% (10.5–14.4%) annuo e nei pazienti che iniziavano il trattamento quando i livelli di HbA1c erano <7% il fallimento si verificava ad una frequenza aggiustata del 12.3% annuo. L'interazione tra durata del diabete e l'HbA1c non era significativa. Età, durata e HbA1c all'inizio della terapia erano gli unici fattori predittivi del fallimento secondario.

CONCLUSIONI – Sebbene il fallimento della metformina possa verificarsi con maggiore rapidità nella pratica clinica rispetto a quanto osservato nei trial clinici, prescriverla immediatamente dopo avere diagnosticato il diabete e quando i livelli di HbA1c sono ancora bassi potrebbe contribuire a preservare la funzione β-cellulare, prolungare l'efficacia della stessa metformina, facilitare il controllo glicemico del paziente e prevenire le complicanze del diabete. Quanto abbiamo qui riscontrato è a sostegno dell'algoritmo di trattamento attualmente utilizzato per la gestione dell'iperglicemia, secondo il quale il trattamento con la metformina va iniziato sin dalla diagnosi.

Diabetes Care 33: 501-507, 2010

Il Diabetes Prevention Program ed altri studi di prevenzione primaria (1-3) hanno dimostrato che il trattamento con metformina può rallentare il peggioramento del controllo glicemico nei soggetti con alterata tolleranza glucidica, ritardando così l'insorgenza del diabete. Ciò suggerisce che iniziare il trattamento con la metformina non appena il diabete viene diagnosticato consente anche di rallentare il deterioramento della secrezione insulinica endogena, contribuendo così a mantenere il controllo glicemico e ritardando il passaggio alla fase successiva di intensificazione della terapia, in presenza di livelli cronici di iperglicemia che normalmente si associano al fallimento della terapia ipoglicemizzante. Pertanto, le attuali linee guida della American Diabetes Association (ADA) e della European Association for the Study of Diabetes (EASD) per la gestione del diabete di tipo 2 raccomandano, sin dalla prima diagnosi, l'inizio del trattamento con metformina, assieme all'adozione di uno stile di vita salutare (4).

Studi osservazionali indicano che iniziare il trattamento con la metformina o una sulfonilurea a livelli più bassi di iperglicemia sembra migliorare l'efficacia e la durata della terapia, ma nei suddetti studi la durata del diabete (il ritardo nell'iniziare la terapia) non costituiva un fattore predittivo del tempo che sarebbe intercorso fino al fallimento della terapia (5,6). Questi studi sono stati tuttavia effettuati quando il trattamento di elezione erano le sulfoniluree, e il valore soglia di HbA1c per definire successo iniziale e fallimento secondario dal trattamento era dell'8%. Non siamo a conoscenza di studi in cui si siano esaminati i potenziali vantaggi dati dal trattamento immediato con la metformina rispetto a una terapia ritardata con l'attuale target del 7% per la HbA1c. Inoltre, sebbene per la metformina la frequenza di fallimento sia di ~4% annuo nei trial clinici (7), non ne è stata riportata la frequenza nel mondo reale della pratica clinica.

Abbiamo pertanto provato a stimare la frequenza del fallimento secondario della metformina in monoterapia, utilizzando pazienti non selezionati in un ambito non di ricerca, con una storia documentata in termini di efficacia dei livelli di HbA1c <7% grazie al trattamento con metformina. Abbiamo poi tentato di identificare i fattori associati al successivo peggioramento del controllo glicemico. Le nostre analisi osservazionali sono state condotte nell'ambito di un preciso programma di cura che prevedeva l'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche con supporto informatico, che comprendevano sistemi di avvertimento per il dosaggio della HbA1c.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Sede dello studio

Il Kaiser Permanente Northwest (KPNW) è un gruppo no profit della rete di assistenza sanitaria HMO che fornisce completa copertura assicurativa a ~470.000 membri nel Northwest Oregon e Southwest Washington. Il KPNW utilizza dati sanitari informatici per seguire e facilitare le procedure. Un registro medico informatico, in uso sin dal 1996, permette al medico operante di registrare fino a 20 diagnosi codificate dalla International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) a ciascuna visita del paziente in ambulatorio e fino a nove diagnosi di dimissioni per ricoveri ospedalieri. Una lista informatizzata di problemi, anche questa con codificazione ICD-9-CM, è a disposizione del medico per ciascun contatto. Un singolo labo-

Author Affiliations: [1]Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon; [2]Novo Nordisk, Seattle, Washington.
Corresponding author: Gregory A. Nichols, greg.nichols@kpchr.org.

ratorio regionale esegue quasi tutte le analisi per il KPNW e i risultati vengono archiviati in un database. Ciascun ambulatorio è dotato di una farmacia della quale si serve la maggior parte degli iscritti, il che permette all'organizzazione di monitorare con esattezza i farmaci da loro ritirati.

Campionamento

Utilizzando un disegno di studio osservazionale di coorte, abbiamo identificato tutti i 3.388 pazienti con diabete di tipo 2 (molteplici diagnosi ICD-9-CM 250.xx) trattati con metformina in monoterapia come primo farmaco ipoglicemizzante orale, tra il 1 gennaio 2004 ed il 31 dicembre 2006, iscritti al KPNW da almeno 1 anno prima dell'inizio del trattamento. Abbiamo escluso 780 pazienti per i quali si era verificato nei primi 6 mesi di terapia il fallimento primario della metformina, definito come 1) assunzione di un'unica dose di metformina, 2) trattamento di durata inferiore a 90 giorni, o 3) aggiunta di un secondo farmaco ipoglicemizzante orale. Poiché la nostra attenzione era focalizzata sul fallimento secondario dopo un successo iniziale, abbiamo successivamente escluso 709 pazienti che non raggiungevano livelli di HbA1c <7% nonostante il trattamento e 100 pazienti per i quali mancavano i dati relativi alla HbA1c, fino a raggiungere il numero finale di 1.799.

Fallimento secondario

Abbiamo definito il fallimento secondario come 1) l'aggiunta o la sostituzione di un secondo farmaco ipoglicemizzante orale o 2) livelli dopo il trattamento di HbA1c ≥ 7.5%, cioè di poco al di sopra del livello di azione di 7.0% attualmente raccomandato da ADA e EASD (4). Abbiamo utilizzato questa soglia più alta per avere la certezza che vi fosse stato un incremento durevole dei livelli di HbA1c al di sopra del 7.0% e per tener conto di recenti trial che riportavano effetti negativi o nessun effetto positivo del controllo glicemico al di sotto del 7.0%. Abbiamo verificato la sensibilità dei nostri risultati riguardo alle soglie di fallimento della HbA1c a 7.0 e 8.0% ed abbiamo inoltre esaminato le due definizioni di fallimento (HbA1c >7.5% o aggiunta/sostituzione di un secondo farmaco) indipendentemente.

Analisi e covariate

Abbiamo calcolato l'età e la durata del diabete utilizzando la data del primo ritiro di metformina in farmacia come data indice. Il livello di HbA1c precedente alla metformina era l'utimo valore riportato alla data indice, o prima di questa. Analogamente, BMI, pressione arteriosa, livelli lipidici e livelli stimati di filtrato glomerulare erano basati sugli ultimi valori riportati alla data indice, o prima di questa. La dose giornaliera media del trattamento iniziale con metformina è stata calcolata sommando il totale dei milligrammi distribuiti e dividendolo per i giorni intercorsi fino alla distribuzione successiva. Il periodo di analisi per la stima del tempo intercorso fino al fallimento andava dalla data della prima misurazione della HbA1c <7.0% fino al 31 dicembre 2008 o fino al fallimento secondario, se questo si verificava prima. I pazienti che abbandonavano il piano terapeutico erano censiti come alla data termine. Per controllare se vi fossero schemi comportamentali differenti nell'assunzione dei farmaci tra i pazienti, abbiamo calcolato un parametro di aderenza, il rapporto di possesso del farmaco, come potenziale covariata. Poiché la durata del possesso potenziale variava nei nostri dati secondo il tempo intercorso fino al fallimento o fino alla data termine, abbiamo calcolato il rapporto di possesso del farmaco utilizzando denominatori specifici per soggetto. Abbiamo usato un modello di regressione logistica per valutare il contributo indipendente delle caratteristiche demografiche e dei pazienti, tra cui il rapporto di possesso del farmaco, fino alla probabilità di fallimento secondario. Tutti i potenziali fattori predittivi sono stati inseriti simultaneamente nel modello e quelli considerati statisticamente significativi ($P < 0.05$) sono stati mantenuti nel modello finale. Abbiamo utilizzato il modello di regressione per le densità di incidenza per effettuare la stima della frequenza di fallimento secondario per 1.000 persone-anno, ma le cifre sono state riportate in percentuale annua per facilitare il confronto coi dati pubblicati. Dopo la stratificazione per la misurazione basale di HbA1c, le frequenze di fallimento secondario erano aggiustate per età, sesso e durata del diabete. Dopo la stratificazione per la durata, le frequenze erano aggiustate per età, sesso e livelli basali di HbA1c. Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando SAS versione 8.2 (SAS Institute, Cary, NC).

Tabella 1 – *Caratteristiche dei pazienti con e senza fallimento secondario della metformina in monoterapia, dopo aver raggiunto livelli di HbA1c <7%.*

	Fallimento metformina	Non fallimento metformina	*P*
n (%)	748 (41.6)	1,051 (58.4)	—
Età all'inizio dello studio	57.7 ± 12.3	59.2 ± 11.3	0.008
Durata del diabete (mesi)	26.5 ± 29.6)	21.4 ± 28.0	<0.001
Ultimo dosaggio di metformina	1,465 ± 564	1,342 ± 573	<0.001
HbA1c prima della metformina (%)	8.2 ± 1.8	7.9% ± 1.8	<0.001
% Sesso maschile	50.0	47.3	0.257
% Non caucasici	10.0	10.2	0.904
Dosaggio iniziale di metformina (mg)	1,073 ± 502	1,076 ± 508	0.903
BMI (kg/m^2)	35.7 ± 7.7	35.6 ± 8.0	0.842
Pressione sistolica (mmHg)	134 ± 13	135 ± 14	0.129
Pressione diastolica (mmHg)	79 ± 8	79 ± 9	0.823
Colesterolo LDL (mg/dl)	111 ± 36	113 ± 34	0.319
Colesterolo HDL (mg/dl)	42 ± 10	41 ± 11	0.443
Trigliceridi (mg/dl)	256 ± 269	241 ± 244	0.255
Velocità stimata di filtrazione glomerulare (ml/min)	93 ± 25	92 ± 26	0.262
% Con malattia cardiovascolare	13.5	14.5	0.564
% Con nefropatia	0.4	0.8	0.309
% Con retinopatia	0.4	0.1	0.222
% Con neuropatia	5.1	2.9	0.020
Rapporto di possesso del farmaco ≥ 0.8	71.5	66.7	0.030
Mesi fino al fallimento o termine	16.9 ± 12.2	27.6 ± 13.3	<0.001

I dati sono medie ± SD o percentuali, ove non diversamente indicato.

RISULTATI

Dei 1.799 pazienti che raggiungevano livelli di HbA1c <7% utilizzando con la metformina in monoterapia come primo farmaco ipoglicemizzante orale, nel 42% (n = 748) si verificava il fallimento secondario (Tabella 1) durante il periodo di follow-up da 2 a 5 anni, con una frequenza annua del 17.0% (15.8–18.2%). Minore età (57.7 vs. 59.2 anni, $P = 0.008$), maggiore durata del diabete prima dell'inizio della terapia (26.5 vs. 21.4 mesi, $P < 0.001$) e livelli maggiori di HbA1c al momento dell'inizio del trattamento con metformina (8.2 vs. 7.9%, $P < 0.001$) erano associati al fallimento. Nei soggetti in cui si è verificato il fallimento, questo ha avuto luogo mediamente entro 16.9 mesi. I soggetti in cui non vi è stato fallimento sono stati seguiti per una media di 27.6 mesi ($P < 0.001$). Dei 748 pazienti nei quali vi è stato il fallimento secondario, il 70% aveva livelli di HbA1c >7.5 e nel 30% veniva aggiunto un secondo farmaco, in genere in aggiunta alla metformina (dati non riportati).

Come riportato nella Tabella 2, abbiamo osservato considerevoli variazioni nel tempo intercorso tra la diagnosi di diabete

Tabella 2 – *Distribuzione di durata del diabete e HbA1c all'inizio del trattamento con metformina e regressione logistica della probabilità di fallimento secondario della metformina*

	Fallimento metformina (n = 748)	Non fallimento metformina (n = 1,051)	Odds ratio	95% CI	P
Età media*	57.7 (12.3)	59.2 (11.3)	0.98	0.97–0.99	<0.001
Durata del diabete (mesi)†					
0–3	34.2%	44.4%	1.00	—	—
4–11	11.0%	11.0%	1.56	1.12–2.18	0.008
12–23	14.8%	11.6%	2.09	1.53–2.87	<0.001
24–35	10.7%	10.7%	1.59	1.13–2.24	0.007
>36	29.3%	22.3%	2.2	1.68–2.87	<0.001
HbA1c (%)†					
<7.0	20.5%	30.9%	1.00	—	—
7.0–7.9	35.8%	33.3%	1.53	1.19–1.98	0.001
8.0–8.9	17.9%	14.9%	1.73	1.27–2.35	<0.001
>9.0	25.8%	20.8%	2.04	1.54–2.72	<0.001
Hosmer-Lemeshow χ^2			8.3		0.405
Statistica c			0.613		

*P = 0.008. †χ^2 per la distribuzione di P < 0.001.

e l'inizio del trattamento con la metformina: per il 40% dei pazienti il trattamento con la metformina ha avuto inizio entro 3 mesi dalla diagnosi, ma per il 25% il tempo intercorso è stato di 36 mesi o più. Il fallimento si verificava con minore probabilità negli individui trattati con la metformina con maggiore tempestività (valore di P per χ^2 di distribuzione <0.001). Anche i valori di HbA1c variavano all'inizio del trattamento con metformina; il 27% iniziava il trattamento quando il livello di HbA1c era <7 ed il 23% iniziava il trattamento quando il livello di HbA1c era ≥ 9.0%. Il fallimento era più tardivo nei soggetti che iniziavano il trattamento con metformina quando i livelli di HbA1c erano più bassi (valore di P per χ^2 di distribuzione <0.001).

Nell'analisi multivariata solo tre delle 20 caratteristiche relative ai pazienti descritte nella Tabella 1 erano fattori predittivi indipendenti della probabilità di fallimento secondario della metformina in monoterapia: età più giovane, tempo intercorso tra diagnosi e terapia e HbA1c prima dell'inizio della terapia. Rispetto ai pazienti che avevano iniziato il trattamento con metformina entro 3 mesi dalla diagnosi di diabete, coloro che avevano iniziato dopo 4–11 mesi avevano il 56% di probabilità in più di fallimento secondario (odds ratio 1.56, 95% CI 1.12–2.18) e per i pazienti che avevano iniziato 36 o più mesi dopo la diagnosi la probabilità di fallimento era più di due volte maggiore (2.20, 1.68–2.87). Analogamente, i pazienti con livelli di HbA1c all'inizio del trattamento con metformina di 7–7.9, 8–8.9 e ≥ 9.0% avevano probabilità di fallimento secondario rispettivamente del 53% (1.53, 1.19–1.98), 73% (1.73, 1.27–2.35) e 104% (2.04, 1.54–2.72) in più rispetto a coloro che avevano livelli di HbA1c <7.0%. Questi effetti erano tuttavia indipendenti: un termine di interazione che collegava la durata del diabete alla HbA1c non era significativo. La discriminazione del modello stati-

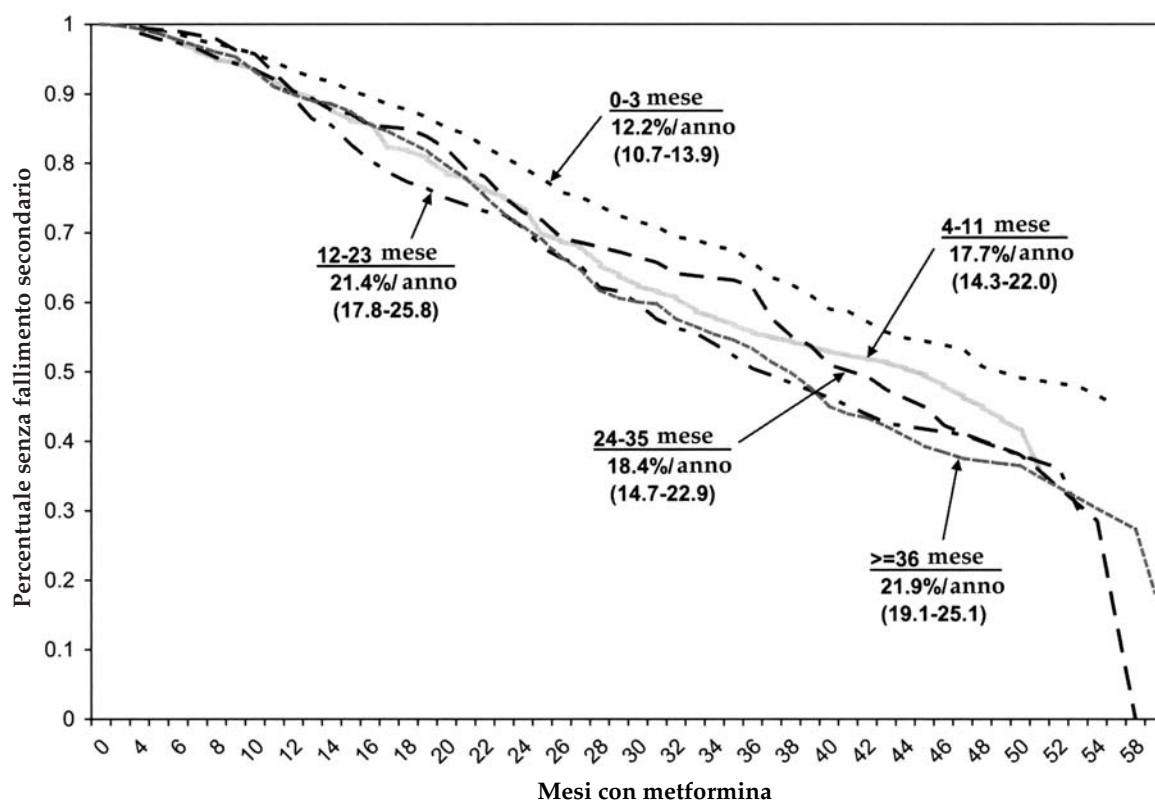



Figura 1 – *Plot di Kaplan-Meier del fallimento secondario della metformina in monoterapia per categorie di durata del diabete all'inizio del trattamento con metformina, con aggiustamento per età e livello di e HbA1c all'inizio del trattamento e percentuale annua (95% CIs) di fallimento secondario.*

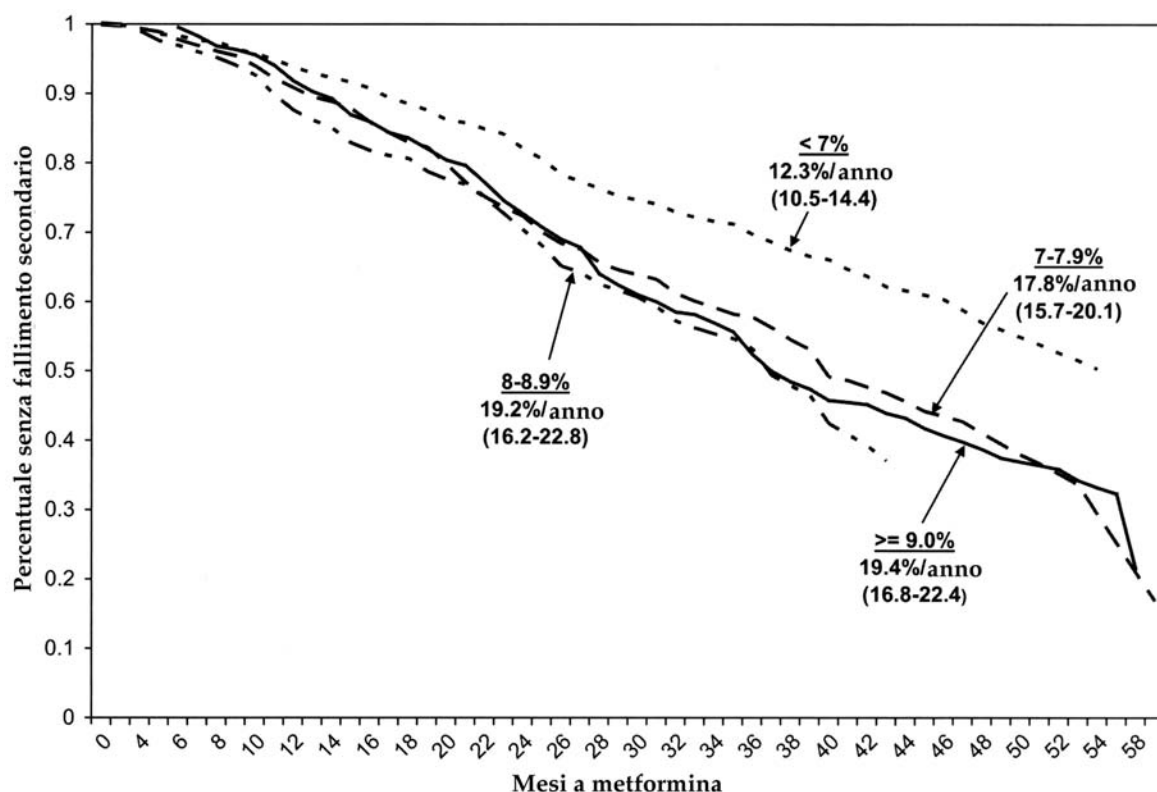



Figura 2 – *Plot di Kaplan-Meier del fallimento secondario della metformina in monoterapia per categorie di HbA1c all'inizio del trattamento con metformina, con aggiustamento per età e durata del diabete all'inizio del trattamento e percentuale annua (95% CIs) di fallimento secondario.*

stico multivariato era modesta (statistica c = 0.613) mentre l'adattamento era adeguato (Hosmer-Lemeshow $\chi^2 = 8.3$, P = 0.405).

Espresso come frequenza, dopo l'aggiustamento per età e HbA1c prima del trattamento, il fallimento della metformina si verificava nel 12.2% annuo (10.5–14.4%) dei pazienti che avevano iniziato il trattamento con la metformina entro 3 mesi dalla diagnosi di diabete, rispetto al 17.8–21.9% degli altri pazienti (Fig. 1). Nei pazienti che iniziavano il trattamento con metformina quando l'HbA1c era <7% il fallimento aveva una frequenza annua aggiustata per età e durata del 12.3%, rispetto al 17.8–19.4% per le altre categorie di HbA1c (Fig. 2).

CONCLUSIONI

In questo studio osservazionale di coorte effettuato su 1.799 pazienti che avevano avuto una riduzione dei livelli di HbA1c al di sotto del 7% utilizzando metformina in monoterapia come primo farmaco ipoglicemizzante orale, abbiamo riscontrato che iniziando il trattamento con metformina entro 3 mesi dalla diagnosi di diabete vi era una correlazione con una sostanziale riduzione delle probabilità di fallimento secondario. Tale risultato è in accordo con l'ipotesi secondo la quale un inizio tempestivo del trattamento con metformina preserva la funzione β-cellulare e coincide con l'attuale algoritmo di trattamento dell'iperglicemia indicato dalla ADA/EASD (4), che prescrive la terapia con metformina non appena viene formulata la diagnosi di diabete di tipo 2. Abbiamo inoltre riscontrato che livelli più bassi di HbA1c all'inizio del trattamento erano indipendentemente associati ad un ridotto rischio di fallimento secondario. È importante notare che vi erano benefici soltanto per i soggetti con la più breve durata del diabete (0-3 mesi) e il livello basale di HbA1c (<7%) più basso; Intervalli di confidenza sovrapposti tra le altre categorie di durata e di HbA1c non suggerivano differenze nella probabilità di fallimento.

Tra coloro che avevano iniziato il trattamento con la metformina, per il 42% il fallimento secondario aveva luogo in media entro 27.6 mesi (2 anni e 2 mesi) durante il periodo di follow-up. Ciò equivale ad una frequenza di fallimento annuale del 17%, sostanzialmente più alta del 4% annuo riportato nell'ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) (7). L'ADOPT definiva come fallimento livelli di glucosio plasmatico a digiuno >180 mg/dl, correlabili a livelli di HbA1c di ~8% (8), mentre noi abbiamo utilizzato un cut point della HbA1c di 7.5%. Abbiamo anche incluso l'aggiunta o la sostituzione di altri farmaci ipoglicemizzanti orali nella nostra definizione di fallimento. La durata della metformina in monoterapia potrebbe pertanto essere minore rispetto a quella riportata in soggetti accuratamente selezionati e trattati da medici ricercatori. Le discrepanze tra gli studi sulla "efficacia" nel mondo reale e i trial clinici non sono rare (9). I nostri risultati inoltre coincidono con un precedente studio osservazionale su pazienti non trattati con livelli di HbA1c <7.0%, in cui si è analogamente riscontrato che minori livelli basali di HbA1c e minore età rappresentavano i principali fattori predittivi indipendenti della progressione (HbA1c ≥ 7% o inizio della terapia) (10). Abbiamo inoltre notato che le analisi di sensibilità con cui si sono valutate in maniera indipendente le due definizioni di fallimento e le soglie alternative dei livelli di HbA1c del 7 e dell'8% non hanno modificato i nostri risultati.

Il follow-up osservazionale a lungo termine della coorte dello UK Prospective Diabetes Study ha dimostrato che i pazienti sottoposti a trattamento intensivo mantenevano un minor rischio per qualsiasi end point correlato al diabete, malattia microvascolare, infarto del miocardio e mortalità per tutte le cause molto tempo la scomparsa delle differenze tra i gruppi nel controllo glicemico (11). Le osservazioni dello UK Prospective Diabetes Study sostengono l'ipotesi che un controllo tempestivo dell'iperglicemia è un benefico "effetto di eredità" nella prevenzione delle malattie cardiovascolari. In una recente dichiarazione di consenso ricercatori di vari trial e associazioni scientifiche sostengono ulteriormente questo punto di vista (12).

L'associazione tra l'immediato inizio del trattamento con metformina e il mantenimento del controllo glicemico che adesso riportiamo potrebbero pertanto avere significativi riscontri clinici ed economici.

Secondo i nostri dati, l'importanza di un trattamento tempestivo con la metformina si applica a tutti i pazienti con diabete di tipo 2 di diagnosi recente. La presenza di comorbidità microvascolari e macrovascolari non ha influenzato tale osservazione, né lo hanno fatto altri fattori predittivi tra cui i livelli basali di HbA1c, BMI, pressione arteriosa, lipidi, aderenza o filtrato glomerulare stimato. È tuttavia importante notare che i nostri risultati sono limitati al sottogruppo di pazienti che iniziavano il trattamento con metformina e che riuscivano a ridurre i propri livelli di HbA1c a <7%. Osservare che questo sottogruppo comprendeva soltanto il 53% dei 3.388 pazienti che avevano iniziato il trattamento con metformina in monoterapia ha comportato una certa sorpresa. Sebbene sia noto che la metformina è ben tollerata ed efficace (13,14), dei pazienti da noi osservati 780 (23%) o non ripristinavano la propria scorta, o la ripristinavano sporadicamente, o aggiungevano o cambiavano con un secondo farmaco ipoglicemizzante entro 6 mesi dall'inizio del trattamento con la metformina. Altri 709 pazienti non riducevano i livelli di HbA1c al di sotto del 7%. I medici che desiderano ottimizzare il controllo glicemico dei propri pazienti dovrebbero tener presente che la metformina può essere meno tollerata, meno efficace e meno duratura di quanto si ritenga comunemente, e dovrebbero essere preparati a rispondere prontamente in caso di fallimento.

I nostri risultati mostrano un'associazione tra un tempestivo uso della metformina e una prolungata efficacia del farmaco, probabilmente in conseguenza di una più efficace protezione della funzione β-cellulare. L'efficacia di una terapia richiede l'aderenza a quest'ultima, ma l'aderenza non era un fattore predittivo di successo nei nostri dati, probabilmente perché essa era relativamente alta tra tutti pazienti. Ciò è probabilmente dovuto al disegno dello studio, che si limitava all'osservazione di pazienti nei quali la terapia con metformina aveva avuto successo. Nell'analisi univariata, infatti, l'aderenza (rapporto di possesso del farmaco ≥ 80%) risultava lievemente maggiore nei pazienti per i quali vi sarebbe stato il fallimento della metformina. Ciò coincide con uno studio precedente nel quale i pazienti con la più alta aderenza avevano più alta probabilità di intensificare la terapia a seguito di aumento dei livelli di HbA1c (15).

Quanto da noi riscontrato va interpretato con cautela per due motivi. Per prima cosa, i pazienti che iniziavano il trattamento con metformina quando i livelli di HbA1c erano più bassi raggiungevano i target di HbA1c con maggiori probabilità. Stando così le cose, ci si aspettava che essi sarebbero rimasti al di sotto di 7.5% per periodi più lunghi. Invece, tutti i pazienti raggiungevano livelli di HbA1c inferiori al 7%. In secondo luogo, è possibile che i pazienti con diabete di maggiore durata prima dell'inizio del trattamento con metformina abbiano comunque avuto un buon controllo glicemico per gran parte del periodo precedente al trattamento, nel qual caso il periodo di tempo intercorso fino al fallimento della metformina potrebbe effettivamente essere stato più lungo, rispetto ai pazienti che avevano iniziato immediatamente il trattamento con metformina. Il nostro obiettivo era quello di valutare il successo della terapia con metformina nei pazienti che non avevano mai assunto questo farmaco ed identificare i fattori predittivi della durabilità della metformina. Abbiamo pertanto scelto di prendere in considerazione nella nostra analisi soltanto il periodo di trattamento.

Trattandosi di un'analisi osservazionale, vi sono dei limiti inerenti al nostro studio. I nostri risultati potrebbero essere influenzati dalle misurazioni dei livelli di HbA1c a intervalli e frequenze irregolari. Non abbiamo potuto verificare se i pazienti che assumevano un altro farmaco ipoglicemizzante prima dell'aumento dei livelli di HbA1c facessero ciò a causa dei noti effetti gastrointestinali della metformina o se i loro medici adoperassero una strategia più aggressiva, mirata a un più rigido controllo glicemico. E ancora, la struttura organizzativa del KPNW e l'esistenza di un registro medico elettronico con un supporto tecnologico in grado di gestire una notevole quantità di informazioni, tra cui segnalatori incorporati per la misurazione della HbA1c, potrebbe rendere più difficile la generalizzazione del nostro studio nel mondo reale.

Il diabete è una malattia progressiva che normalmente richiede continui aggiustamenti terapeutici per mantenere il controllo glicemico (16). Poiché le terapie perdono la propria efficacia, i lunghi ritardi spesso incidono notevolmente sul controllo, generando un onere glicemico che si accumula nel tempo (17). Il nostro studio suggerisce che l'inizio del trattamento con metformina sin dalla diagnosi di diabete e quando i livelli di HbA1c sono ancora bassi può far sì che la metformina stessa abbia maggiore durabilità, ritardando così la necessità di effettuare aggiustamenti terapeutici e riducendo le difficoltà del controllo glicemico dovute al fallimento. In futuro la ricerca dovrà stabilire se un trattamento tempestivo con metformina in monoterapia può ridurre il rischio di complicanze micro- e macrovascolari.

Bibliografia

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM, Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393–403
2. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343–1350
3. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V, Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). Diabetologia 2006;49:289–297
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B, American Diabetes Association, European Association for Study of Diabetes. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009;32:193–203
5. Nichols GA, Alexander CM, Girman CJ, Kamal-Bahl SJ, Brown JB. Treatment escalation and rise in HbA1c following successful initial metformin therapy. Diabetes Care 2006;29:504–509
6. Nichols GA, Alexander CM, Girman CJ, Kamal-Bahl SJ, Brown JB. Contemporary analysis of secondary failure of successful sulfonylurea therapy. Endocr Pract 2007; 13:37–44
7. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, Kravitz BG, Lachin JM, O'Neill MC, Zinman B, Viberti G, ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. N Engl J Med 2006; 355:2427–2443
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes–2009. Diabetes Care 2009;32 (Suppl. 1):S13–S61
9. Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. JAMA 2007;298:1209–1212
10. Pani LN, Nathan DM, Grant RW. Clinical predictors of disease progression and medication initiation in untreated patients with type 2 diabetes and A1C less than 7%. Diabetes Care 2008;31:386–390
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577–1589
12. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, Howard BV, Kirkman MS, Kosiborod M, Reaven P, Sherwin RS, American Diabetes Association, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association. Inten-

sive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Diabetes Care 2009;32:187–192

13. DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1995;333:541–549
14. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. N Engl J Med 1996;334:574–579
15. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, Zhang F, Kleinman K, Soumerai SB, Meigs JB, Ross-Degnan D. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. Diabetes Care 2007;30:807–812
16. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. JAMA 1999;281:2005–2012
17. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. Diabetes Care 2004;27:1535–1540

Effetto del rosiglitazone e del ramipril sulla funzione β-cellulare in soggetti con alterata tolleranza glucidica o alterata glicemia a digiuno

Il trial DREAM

ANTHONY J. HANLEY, PHD[1,2,3]
BERNARD ZINMAN, MD[1,2,3]
PATRICK SHERIDAN, PHD[4]
SALIM YUSUF, MD[4]
HERTZEL C. GERSTEIN, MD[4]
FOR THE DIABETES REDUCTION ASSESSMENT WITH RAMIPRIL AND ROSIGLITAZONE MEDICATION (DREAM) INVESTIGATORS

OBIETTIVO – L'obiettivo di questo studio era determinare il ruolo del ramipril e/o del rosiglitazone nel modificare nel tempo la funzionalità delle β-cellule nei soggetti con alterata glicemia a digiuno (IFG) e/o alterata tolleranza glucidica (IGT) reclutati nel trial Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM), che aveva lo scopo di verificare se il ramipril e/o il rosiglitazone potevano prevenire o ritardare il diabete di tipo 2 nei soggetti ad alto rischio.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI – La presente analisi comprendeva i soggetti reclutati presso i centri canadesi del trial DREAM (n = 982) sottoposti a un test da carico orale di glucosio al controllo basale, dopo 2 anni e al termine dello studio. La funzione β-cellulare è stata misurata utilizzando il rapporto proinsulina/C-peptide (PI/C) a digiuno e l'indice insulinogenico (definito come insulina 30-0 min/glucosio 30-0 min) diviso per l'insulino-resistenza valutata col modello omeostatico (indice insulinogenico [IGI]/insulino-resistenza [IR]).

RISULTATI –Nei soggetti trattati con rosiglitazone vi è stato un aumento significativo di IGI/IR tra il basale e il termine dello studio rispetto al gruppo placebo (25.59 vs. 1.94, $P < 0.0001$) e una significativa diminuzione di PI/C (-0.010 vs. -0.006, $P < 0.0001$). Non si sono invece riscontrate variazioni significative in IGI/IR o PI/C nei soggetti trattati con ramipril rispetto al placebo (rispettivamente 11.71 vs. 18.15, $P = 0.89$, e -0.007 vs. -0.008, $P = 0.64$). L'impatto del rosiglitazone su IGI/IR e PI/C è risultato simile nei sottogruppi di IGT isolata e IFG + IGT (tutti $P < 0.001$). Gli effetti sono risultati più modesti nei soggetti con IFG isolata (IGI/IR: 8.95 vs. 2.13, $P = 0.03$; PI/C: -0.003 vs. -0.001, $P = 0.07$)

CONCLUSIONI – Il trattamento con rosiglitazone, ma non con ramipril, ha indotto nel corso del tempo miglioramenti significativi della funzione beta-cellulare in soggetti pre-diabetici. Anche se la sostenibilità a lungo termine di questi miglioramenti non può essere determinata da questo studio, questi risultati dimostrano che l'effetto di prevenzione del diabete da parte del rosiglitazone è in parte dovuto alla migliorata funzionalità delle β-cellule.

Diabetes Care 33: 608-613, 2010

Author Affiliations [1]Department of Nutritional Sciences, University of Toronto, Toronto, Canada; [2]Leadership Sinai Centre for Diabetes, Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada; [3]Division of Endocrinology, Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Canada; [4]Division of Endocrinology and Metabolism and the Population Health Research Institute, Department of Medicine, McMaster University and Hamilton Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canada.
Corresponding author: Anthony Hanley, anthony.hanley@utoronto.ca

La disfunzione delle β-cellule pancreatiche gioca un ruolo predominante nella patogenesi del diabete di tipo 2 (1). Essa è presente nei soggetti ad alto rischio di diabete di tipo 2, compresi quelli con alterata glicemia a digiuno (IFG) e alterata tolleranza glucidica (IGT) (2,3) ed è predittiva dell'evoluzione del diabete di tipo 2 negli studi prospettici effettuati su soggetti con i suddetti disordini (4,5). È inoltre risaputo che la funzione β-cellulare si deteriora nel tempo nei soggetti con diabete di tipo 2, evidenziando la natura progressiva di tale disordine (6). È dunque di importanza cruciale comprendere quali siano i meccanismi che alterano o preservano la funzione delle β-cellule nello spettro della tolleranza glucidica. Le informazioni disponibili riguardo alla disfunzione delle β-cellule nell'uomo sono tuttavia relativamente scarse (1).

Recentemente è stato dimostrato che i tiazolidinedioni (TZDs) e gli ACE inibitori possono contribuire a mantenere la funzione β-cellulare (7,8). In realtà è stato dimostrato che i TZDs contribuiscono a migliorare il controllo glicemico e la funzione delle β-cellule nel diabete di tipo 2 (9–11), ma si sa ancora molto poco sugli effetti dei TZDs sulla funzione β-cellulare nei soggetti con livelli iperglicemici ma che rientrano nel range non diabetico, vale a dire i soggetti con IGT e/o IFG (12–15). Analogamente, si è ipotizzato che gli ACE inibitori possono ridurre i livelli glicemici agendo direttamente sulle β-cellule (16), ma non vi sono studi condotti su soggetti con IGT e/o IFG.

L'obiettivo di questo studio è stato pertanto quello di verificare in che misura il ramipril (un ACE inibitore) e/o il rosiglitazone (un TZD) abbiano modificato la funzione β-cellulare nel tempo nei soggetti con IFG e/o IGT reclutati nel Diabetes Reduction Assessment With Ramipril and Rosiglitazone Medication (DREAM) Trial, il cui obiettivo era quello di verificare se il ramipril e/o il rosiglitazone potessero prevenire o ritardare il diabete nei soggetti ad alto rischio. Abbiamo inoltre voluto verificare fino a che punto le variazioni degli indici della funzione

β-cellulare nel tempo si siano modificati in funzione della tolleranza glucidica basale e se l'effetto del ramipril e/o del rosiglitazone sull'incidenza di diabete sia stato mediato da variazioni della funzione β-cellulare.

DISEGNO DELLA RICERCA E METODI

Il disegno e i principali risultati del trial DREAM sono stati illustrati in precedenti pubblicazioni (17). In breve, il DREAM era un ampio trial controllato randomizzato, internazionale, multicentrico, in doppio cieco, disegnato per verificare se il ramipril e/o il rosiglitazone potessero prevenire o ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 2 in soggetti con IFG o IGT, condizioni metaboliche che indicano un rischio molto alto di progressione verso il diabete (17). I criteri di eleggibilità per il DREAM prevedevano una diagnosi di IFG o IGT, o entrambi, sulla base di uno screening effettuato mediante test da carico orale (75 g) di glucosio (OGTT) (17). Sono stati reclutati in totale 5.269 partecipanti coi suddetti disordini, randomizzati poi al ramipril e/o rosiglitazone utilizzando un disegno fattoriale 2x2, con un follow-up della durata media di tre anni dopo la randomizzazione. I partecipanti venivano esaminati ad intervalli regolari per verificare l'insorgenza dell'esito primario, che comprendeva diabete di nuova insorgenza o mortalità da tutte le cause. In un sottostudio, su 982 partecipanti al DREAM presso i centri in Canada OGTT erano effettuati al basale, dopo 2 anni e al termine dello studio, con prelievi di sangue a digiuno, a 30 e a 120 min dopo il carico.

In questo studio la variabile di esito primario era l'evolversi della funzione delle β-cellule nel corso del follow-up. La funzione delle β-cellule era misurata con due procedimenti: l'indice insulinogenico (IGI) e la concentrazione di proinsulina (PI), con l'IGI definito come (30-min insulina – insulina a digiuno)/(30-min glicemia – glicemia a digiuno). Entrambi gli indici sono stati precedentemente validati verso le misurazioni gold-standard della secrezione insulinica (18,19) e si è osservato che essi costituiscono fattori predittivi significativi di diabete incidente in studi epidemiologici estesi. Per tenere conto della risposta compensatoria della secrezione insulinica in relazione alla soggiacente insulinoresistenza, l'IGI è stato diviso per il modello di valutazione omeostatica dell'insulinoresistenza (HOMA-IR) (definito come glicemia a digiuno × insulina a digiuno/22.5 [20]) (IGI/IR) nell'analisi univariata o aggiustato per l'HOMA-IR nell'analisi multivariata. Analogamente, le concentrazioni di PI sono state divise per la concentrazione di C-peptide (cioè il rapporto PI/C-peptide [PI/C]) per l'analisi univariata o aggiustata e per la secrezione insulinica, utilizzando il C-peptide come covariata, nell'analisi multivariata. Sebbene il rapporto PI-insulina sia stato spesso utilizzato per evidenziare rialzi sproporzionati dei livelli di PI, il C-peptide, come denominatore della PI, presenta dei vantaggi rispetto all'insulina, poiché viene secreto insieme alla insulina in quantità equimolari, ma a differenza dell'insulina non viene estratto dal fegato e la sua clearance periferica è pertanto costante.

La concentrazione di glucosio è stata determinata con metodo enzimatico mediante Roche Hitachi 917 Instrument e un kit per l'automonitoraggio glicemico della Roche (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN). Insulina sierica e C-peptide sono stati misurati con un analizzatore automatico per immunochimica, il Roche Elecsys 2010, con metodica elettrochemiluminescente (ECLIA). L'insulina aveva un grado di sensibilità di 1.39 pmol/l, coefficiente di variazione (CV) inter-assay di <4.6% a tutti i livelli e <0.05% di cross-reattività con C-peptide e PI umani. La sensibilità del C-peptide era di 3.0 pmol/l, CV inter-assay di <3% a tutti i livelli e <0.005% di cross-reattività con l'insulina umana. La concentrazione di PI è stata misurata utilizzando un test ELISA prodotto dalla Linco Research (Linco Research, St. Charles, MO). La sensibilità di questo test era di 2.0 pmol/l, CV inter-assay <9% a tutti i livelli e nessuna cross-reattività con l'insulina umana o con la proinsulina des (31,32) split, sebbene in questo test vi sia una cross-reazione con la PI umana des (64,65) split.

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il software SAS versione 9.1 (SAS Institute, Cary, NC) e i valori di P <0.05 erano considerati statisticamente significativi. Veniva esaminata la normalità della distribuzione delle variabili continue e le trasformazioni delle variabili deviate sono state utilizzate nell'analisi se appropriato. Medie ed SD per la misurazione della funzione β-cellulare primaria (IGI/IR and PI/C) sono state calcolate per ogni controllo (basale, a 2 anni e alla visita finale), secondo il gruppo di trattamento marginale. La variazione era calcolata sottraendo i valori della visita finale da quelli rilevati al controllo basale. I valori di P per la variazione erano basati su un t test della variazione media diversa da zero, mentre i valori di P per la differenza di trattamento sono stati calcolati utilizzando il rank-sum test di Wilcoxon. Analisi simili sono state effettuate nei sottogruppi di IFG isolata (IIFG), IGT isolata (IIGT) e IFG e IGT combinate (IFG+IGT). Poiché non vi era una significativa interazione tra gli effetti del ramipril e del rosiglitazone sulla funzione β-cellulare, le analisi degli effetti sono state condotte secondo i gruppi di randomizzazione marginale (cioè rosiglitazone vs. placebo, ramipril vs. placebo).

Le analisi longitudinali delle correlazioni fra i trattamenti e le variazioni nel tempo nei livelli della funzione β-cellulare sono state esaminate utilizzando modelli a effetti random, avendo così a disposizione opzioni adeguate per gestire la struttura di covarianza dei dati (longitudinali) delle misurazioni ripetute. Più specificamente, abbiamo adottato quattro modelli per valutare l'impatto del trattamento su 1) IGI, con età e HOMA-IR come covariate; 2) IGI/HOMA-IR, con l'età come covariata; 3) PI, con età e C-peptide come covariatee e 4) PI/C, con l'età come covariata.

Infine, utilizzando la regressione del rischio proporzionale di Cox, abbiamo verificato se l'impatto del trattamento con ramipril e/o rosiglitazone sull'incidenza di diabete fosse indipendente dai livelli basali e dalle variazioni nel corso del trial della funzione β-cellulare. La variabile di esito in queste analisi era lo stato del diabete alla visita finale e le esposizioni primarie erano i gruppi marginali di trattamento (rosiglitazone, ramipril). In modelli separati abbiamo verificato l'impatto del trattamento sull'incidenza di diabete, effettuando gli aggiustamenti per la funzione β-cellulare basale (includendo IGI e HOMA-IR basali o PI e C-peptide basali come covariate) o per variazioni della funzione β-cellulare nel corso del trial (comprese le variazioni delle summenzionate covariate). I modelli basali sono inoltre stati aggiustati per i dati registrati al basale relativi ad età, circonferenza vita, glicemia a digiuno, trigliceridi e colesterolo HDL, mentre anche i modelli di variazione sono stati aggiustati per l'età e per le variazioni in queste covariate.

RISULTATI

Le caratteristiche basali dei soggetti che hanno partecipato a questo sottostudio del DREAM sono presentate nella Tabella 1. Le medie di età e BMI erano rispettivamente 54 anni e 31.5 kg/m^2, e il 60% dei partecipanti era costituito da donne. I soggetti erano in maggioranza (81%) di origine europea e in molti vi era un'anamnesi familiare di diabete o una storia di diabete gestazionale (rispettivamente 61 e 16%), caratteristiche che rispondevano ai requisiti di reclutamento del trial DREAM (17). Non vi erano differenze significative tra i gruppi randomizzati riguardo a tutte le caratteristche basali, fatta eccezione per l'anamnesi familiare di diabete nel gruppo trattato con ramipril vs. il gruppo placebo (P = 0.02) (Tabella 1).

Le variazioni dei marker della fun-

Tabella 1 – *Caratteristiche basali dei partecipanti e misure della funzione β-cellulare complessiva e per singolo gruppo*

		Randomizzazione (gruppi marginali)			
	Complesse	**Rosiglitazone**	**Placebo**	**Ramipril**	**Placebo**
n	982	505	477	494	488
Età (anni)	54.36 ± 10.64	54.81 ± 10.49	53.9 ± 10.79	53.96 ± 10.47	54.77 ± 10.81
BMI (kg/m^2)	31.49 ± 5.45	31.36 ± 5.33	31.63 ± 5.58	31.25 ± 5.35	31.74 ± 5.54
Rapporto vita-fianchi	0.89 ± 0.09	0.89 ± 0.09	0.9 ± 0.09	0.89 ± 0.09	0.9 ± 0.09
Pressione sistolica (mmHg)	135.07 ± 16.85	135.4 ± 15.92	134.71 ± 17.79	134.75 ± 16.52	135.39 ± 17.18
Pressione diastolica (mmHg)	82.79 ± 9.89	82.88 ± 9.5	82.69 ± 10.29	82.57 ± 10.06	83 ± 9.72
Donne	593 (60.39)	298 (59.01)	295 (61.84)	297 (60.12)	296 (60.66)
IIFG	97 (9.88)	49 (9.7)	48 (10.06)	49 (9.92)	48 (9.84)
IIGT	609 (62.02)	312 (61.78)	297 (62.26)	310 (62.75)	299 (61.27)
IFG e IGT	276 (28.11)	144 (28.51)	132 (27.67)	135 (27.33)	141 (28.89)
Diabete gestazionale	93 (15.68)	52 (17.45)	41 (13.9)	51 (17.17)	42 (14.19)
Anamnesi familiare di diabete	597 (60.79)	296 (58.61)	301 (63.1)	318 (64.37)	279 (57.17)
Europei	795 (80.96)	416 (82.38)	379 (79.45)	400 (80.97)	395 (80.94)
Altre etnie	187 (19.04)	89 (17.62)	98 (20.55)	94 (19.03)	93 (19.06)
Statine	56 (15.89)	77 (15.25)	79 (16.56)	73 (14.78)	83 (17.01)
Farmaci anti-ipertensivi	168 (17.11)	93 (18.42)	75 (15.72)	82 (16.6)	86 (17.62)
Glicemia a digiuno (mmol/l)	5.76 ± 0.66	5.77 ± 0.66	5.74 ± 0.67	5.75 ± 0.66	5.77 ± 0.67
Glicemia a 30-min (mmol/l)	10.45 ± 1.74	10.55 ± 1.74	10.35 ± 1.73	10.41 ± 1.74	10.5 ± 1.74
Glicemia a 2-h (mmol/l)	8.78 ± 1.35	8.8 ± 1.29	8.76 ± 1.4	8.74 ± 1.36	8.82 ± 1.33
Insulina a digiuno (pmol/l)	88.92 ± 2.67	88.36 ± 2.66	89.52 ± 2.67*	86.5 ± 2.61	91.43 ± 2.72*
Insulina a 30-min (pmol/l)	438.44 ± 3.53	435.11 ± 3.44	442.0 ± 3.63*	436.31 ± 3.51	440.6 ± 3.55*
IGI	78.38 ± 2.93	75.78 ± 2.99	81.22 ± 2.86*	79.8 ± 2.82	76.97 ± 3.04*
IGI/IR	30.56 ± 22.78	29.43 ± 20.26	31.75 ± 25.16	31.52 ± 23.18	29.59 ± 22.36
PI a digiuno (pmol/l)	13.47 ± 1.92	13.56 ± 1.93	13.37 ± 1.91*	13.13 ± 1.9	13.82 ± 1.94*
C-peptide a digiuno (pmol/l)	1,011.32 ± 454.96	1,005.15 ± 450.93	1,017.84 ± 459.56	999.98 ± 452.87	1,022.82 ± ± 457.24
PI/C	0.02 ± 2.98	0.02 ± 3.01	0.02 ± 2.94*	0.02 ± 2.99	0.02 ± 2.97*

I dati sono medie ± SD o n (%). Nessuna differenza significativa tra rosiglitazone vs. placebo o ramipril vs. placebo, fatta eccezione per l'anamnesi familiare di diabete nel gruppo ramipril vs. il gruppo placebo (P = 0.02). *Indica che l'analisi statistica è stata effettuata geometricamente.

zione β-cellulare nei gruppi marginali randomizzati sono presentate nella Tabella 2. Nei partecipanti trattati con rosiglitazone vs. placebo vi era un aumento significativo dei livelli di IGI/IR nel corso dello studio (25.59 vs. 1.94, P < 0.0001) ed una significativa riduzione dei livelli di PI/C (–0.010 vs. –0.006, P < 0.0001). Non vi erano invece variazioni significative nei livelli di IGI/IR o PI/C per i soggetti trattati con ramipril vs. placebo (rispettivamente 11.71 vs. 18.15, P > 0.05 e –0.007 vs. –0.008, P > 0.05) (Tabella 2). Nel gruppo trattato con rosiglitazone, le variazioni della funzione β-cellulare risultavano più marcate tra la visita basale e quella a 2 anni rispetto alle variazioni riscontrate tra la visita effettuata al secondo anno e quella finale (Tabella 2). L'impatto del rosiglitazone su IGI/IR e PI/C è risultato analogo tra i sottogruppi di IIGT e IFG + IGT (IIGT, IGI/IR: 27.74 vs. 2.76, P < 0.0001; PI/C: –0.009 vs. –0.008, P < 0.001; IFG + IGT, IGI/IR: 27.39 vs. –0.70, P < 0.0001; PI/C: –0.014 vs. –0.002, P < 0.0001), sebbene gli effetti fossero più modesti nei soggetti con IIFG (IGI/IR: 8.95 vs. 2.13, P = 0.03; PI/C: –0.003 vs. –0.001, P > 0.05) (Tabella supplementare, disponibile su http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc09-1579/DC1).

Abbiamo ulteriormente esaminato l'impatto del trattamento sui markers della funzione delle β-cellule utilizzando dati longitudinali estratti in diversi momenti dello studio, in analisi con modelli misti. Rispetto al placebo, il rosiglitazone aumentava significativamente i livelli di IGI dopo gli aggiustamenti per età e HOMA-IR (P = 0.015) (Tabella 3). Invece il ramipril non influiva significativamente sui livelli aggiustati di IGI (P > 0.05). Simili riscontri si sono ottenuti utilizzando le concentrazioni di PI per la misurazione della funzione β-cellulare. Il rosiglitazone, in particolare, riduceva significativamente le concentrazioni di PI nel tempo, dopo l'aggiustamento per età e concentrazioni di C-peptide (P = 0.0064) (Tabella 3). Invece il ramipril non dava variazioni significative delle concentrazioni aggiustate di PI (P > 0.05).

Abbiamo voluto verificare se l'impatto del ramipril e/o del rosiglitazone sul diabete incidente fosse indipendente dai livelli basali o da variazioni degli indici della funzione β-cellulare nel tempo (Fig. 1). Dopo avere tenuto conto della funzione β-cellulare basale, misurata mediante IGI o PI in modelli in cui si effettuava l'aggiustamento per l'insulinoresistenza e altre covariate, il rosiglitazone riduceva significativamente il rischio di insorgenza di diabete (hazard ratio 0.32 [95% CI 0.22–0.45], P < 0.001, and 0.33 [0.23–0.47], P < 0.001, rispettivamente nei modelli di IGI e PI). L'aggiustamento per la variazione della funzione delle β-cellule, misurata mediante IGI, attenuava l'effetto preventivo del rosiglitazone sul diabete incidente (0.53 [0.28–0.99], P = 0.046). Tale attenuazione non è stata notata quando la variazione della funzione β-cellulare veniva misurata mediante PI (0.28 [0.18–0.42], P < 0.0001) (Fig. 1, modello 2). Il ramipril dava riduzioni più attenuate non significative del rischio di diabete.

CONCLUSIONI

Il rosiglitazone, ma non il ramipril, ha migliorato nel tempo la funzione β-cellulare nei soggetti con IFG e/o IGT. In particolare, il rosiglitazone ha aumentato i livelli di IGI/IR e ha ridotto quelli di PI/C rispettivamente dell'86 e del 42%. Quanto osservato trovava riscontro anche nei sottogruppi di tolleranza glucidica (IIFG, IIGT e IFG+IGT), anche se si osservava un effetto più modesto nel sotto-

Tabella 2 – *Variazioni dei marker della funzione β-cellulare*

		[(Ins$_{30}$–Ins$_{0}$)/(Gluc30–Gluc0)]/HOMA-IR			PI/C		
	Visite	***n***	***P***	**Medie ± SD**	***n***	***P***	**Medie ± SD**
A: gruppo marginale rosiglitazone							
Placebo	Basale	357		34.0 ± 22.82	449		0.022 ± 0.04
	2 anni	350		41.74 ± 43.94	422		0.019 ± 0.03
	Finale	357		35.94 ± 38.42	449		0.016 ± 0.02
	Modifiche*	357		1.94 ± 36.37	449		–0.006 ± 0.04
	P†		0.31			0.0044	
Rosiglitazone	Basale	429		29.95 ± 20.44	480		0.024 ± 0.04
	2 anni	417		59.82 ± 82.93	463		0.018 ± 0.03
	Finale	429		55.53 ± 125.14	480		0.014 ± 0.02
	Modifiche*	429		25.59 ± 125.22	480		–0.010 ± 0.04
	P†		<0.0001			<0.0001	
Differenza tra i trattamenti	*P*‡		<0.0001			<0.0001	
B: gruppo marginale ramipril							
Placebo	Basale	383		30.72 ± 21.17	461		0.023 ± 0.04
	2 anni	372		50.26 ± 72.91	440		0.017 ± 0.02
	Finale	383		48.87 ± 128.97	461		0.014 ± 0.01
	Modifiche*	383		18.15 ± 128.93	461		–0.008 ± 0.04
	P†		0.0062			<0.0001	
Ramipril	Basale	403		32.80 ± 22.04	468		0.023 ± 0.04
	2 anni	395		52.80 ± 64.20	445		0.020 ± 0.04
	Finale	403		44.51 ± 48.48	468		0.015 ± 0.03
	Modifiche*	403		11.71 ± 48.18	468		–0.007 ± 0.05
	P†		<0.0001			0.0009	
Differenza tra i trattamenti	*P*‡		0.89			0.64	

I dati sono medie ± SD e sono riportati per i gruppi di trattamento marginali. *La variazione è stata calcolata sotrtraendo i valori dell'ultima visita da quelli basali. †I valori di P per la variazione erano basati su un t test della variazione media diversa da zero. ‡I valori di P per la differenza di trattamento sono stati calcolati utilizzando il Wilcoxon rank-sum test.

gruppo con IIFG. Infine, l'effetto del rosiglitazone sulla prevenzione del diabete persisteva dopo aggiustamento per la funzione delle β-cellule basale. La dimostrazione che un farmaco che riduce l'incidenza di diabete migliora anche la funzione β-cellulare suggerisce che le misurazioni delle variazioni della funzione β-cellulare in risposta ad una terapia indichino il potenziale di quella terapia di ridurre l'incidenza di diabete. La modesta riduzione dell'effetto del rosiglitazone dopo l'aggiustamento per la variazione della funzione β-cellulare suggerisce che in parte, ma non completamente, l'effetto del rosiglitazone sulla prevenzione/ritardo dell'insorgenza di diabete sia mediata dal suo effetto sulla funzione β-cellulare.

Tabella 3 – ***Variazioni longitudinali dei marker di funzione β-cellulare nel trial DREAM: analisi delle curve attraverso modelli misti***

	Curva	**SE**	***P***	**Differenze tra le curve**
Rosiglitazone vs. placebo				
PI				
PI/C (con aggiustamento per età)	–0.003	0.0005	0.25	0.0008
PI (con aggiustamento per età, C-peptide a digiuno)	–1.0524	0.1344	0.0064	0.5308
IGI				
IGI/HOMA-IR (con aggiustamento per età)	9.0674	1.115	<0.0001	–7.0191
IGI (con aggiustamento per età e HOMA-IR)	5.2814	1.3232	0.015	–4.7305
Ramipril vs. placebo				
PI				
PI/C (con aggiustamento per età)	–0.0028	0.0005	0.57	0.0004
PI (con aggiustamento per età, C-peptide a digiuno)	–0.7796	0.14	0.87	0.0329
IGI				
IGI/HOMA-IR (con aggiustamento per età)	5.2084	1.1522	0.5	1.1206
IGI (con aggiustamento per età e HOMA-IR)	2.7603	1.3517	0.73	0.6681

Le analisi nella Tabella sono basate sui dati completi; i risultati sono rimasti essenzialmente invariati quando sono state ripetute le analisi nei soggetti per i quali vi erano le informazioni da tutte le visite.

Anche se in numerosi precedenti studi (9-11) sono stati documentati miglioramenti della funzione β-cellulare mediante trattamento con TZD in soggetti diabetici, soltanto quattro studi (12-15) hanno preso in esame tale questione in soggetti con IFG e/o IGT. I risultati di questi studi mancavano di solidità, poiché in due studi (12-15) veniva indicato un significativo miglioramento della funzione β-cellulare dopo trattamento con TZD e in altri due studi (13,14) non si riportavano variazioni. Il numero dei soggetti reclutati in ciascuno di questi studi era esiguo (n ≤ 30) e i metodi utilizzati per valutare la funzione β-cellulare variavano ampiamente, da approcci intensivi (risposta insulinica a infusione di glucosio [12,14]) a semplici indici basati sui livelli glicemici a digiuno (HOMA-B [13,15]). È interessante notare come la complessità dei metodi utilizzati per valutare la fun-

Figura 1 – *Associazioni dell'assegnazione ai gruppi di trattamento con il rischio di diabete: impatto dei livelli basali e delle variazioni della funzione β-cellulare.* [1]*Per i modelli IGI/IR: modello 1 aggiustato per età e livelli basali di IGI, HOMA-IR, glicemia a digiuno, circonferenza vita, trigliceridi e colesterolo HDL; modello 2 aggiustato per età e variazioni dei livelli di IGI, HOMA-IR, glicemia a digiuno, circonferenza vita, trigliceridi e colesterolo HDL.* [2]*Per i modelli PI/C: modello 1 aggiustato per età e livelli basali di PI, C-peptide, glicemia a digiuno, circonferenza vita, trigliceridi e colesterolo HDL; modello 2 aggiustato per età e variazioni dei livelli di PI, C-peptide, glicemia a digiuno, circonferenza vita, trigliceridi e colesterolo HDL.*

zione β-cellulare non spiega le differenze tra i risultati di questi precedenti studi (12,14). Ed infine, in un trial sulla prevenzione del diabete in donne di razza ispanica con precedente diabete gestazionale, di cui ~70% aveva IGT al reclutamento, il trattamento con troglitazone dopo 3 mesi ha apportato miglioramenti significativi dell'indice di disposizione del glucosio valutato mediante infusione di glucosio per via endovenosa e campionamento frequente (21).

I nostri risultati suggeriscono che vi è un miglioramento significativo della funzione β-cellulare in soggetti pre-diabetici grazie al trattamento con TZD. Questi riscontri estendono l'attuale conoscenza sotto molti importanti aspetti. In primo luogo il numero di soggetti reclutati nel nostro studio (n = 982) era molto più alto rispetto a studi effettuati precedentemente. In secondo luogo, abbiamo dimostrato dei miglioramenti della funzione β-cellulare con il trattamento con TZD utilizzando due metodi di valutazione della funzione β-cellulare collaudati ed ampiamente usati, vale a dire IGI e PI. In terzo luogo, nella nostra analisi abbiamo tenuto conto dell'impatto sulla funzione β-cellulare dell'insulinoresistenza. In particolare, nelle analisi dell'IGI abbiamo utilizzato HOMA-IR o come covariata nell'analisi multivariata o come denominatore nel rapporto IGI–HOMA-IR. Il C-peptide è stato utilizzato in maniera analoga nelle analisi di PI. Tenere conto dell'insulinoresistenza coesistente è di importanza cruciale per interpretare le misurazioni della funzione β-cellulare ottenute in questo studio, perché i TZD hanno migliorato la sensibilità insulinica, riducendo così la richiesta delle β-cellule.

I precisi meccanismi responsabili per l'aumento di IGI/IR e le riduzioni dei livelli di PI/C documentati in questo studio non si conoscono, ma si possono fare alcune ipotesi. La riduzione dell'insulinoresistenza ottenuta coi TZD può aver ridotto la maggiore richiesta da parte delle β-cellule, così riducendo lo stress per queste ultime. Inoltre, i TZD come il rosiglitazone potrebbero migliorare indirettamente la funzione β-cellulare migliorando una serie di eventi patogenetici notoriamente dannosi per le β-cellule, tra cui lipotossicità, glucotossicità e infiammazione (7,8). I TZD contribuiscono ad abbassare gli acidi grassi liberi (22), i cui elevati livelli risultano in un eccesso di depositi lipidici nelle β-cellule, il che porta a sua volta ad aumento del ceramide e alla stimolazione dell'apoptosi delle β-cellule mediata dall'ossido nitrico. L'effetto ipoglicemizzante dei TZD può inoltre ridurre l'impatto delle specie reattive dell'ossigeno sulle β-cellule, che sono particolarmente suscettibili allo stress ossidativo (23). Infine, è stato dimostrato che i TZD riducono i livelli di citochine infiammatorie (24) che, quando cronicamente elevati, possono indurre apoptosi β-cellulare. I TZD possono inoltre avere un impatto diretto sulla funzione β-cellulare mantenendo la proliferazione delle β-cellule e/o riducendo l'apoptosi β-cellulare (25).

Nello studio HOPE è stato osservato che il trattamento con ramipril riduce l'incidenza di diabete in soggetti di media età con malattie vascolari. Nel trial DREAM, sebbene il ramipril non abbia ridotto l'incidenza di diabete in maniera significativa in soggetti con IFG e/o IGT, esso ha aumentato in modo significativo la regressione verso livelli normoglicemici. Non si conosce ancora il meccanismo grazie al quale il ramipril ridurrebbe i livelli glicemici e/o contribuirebbe a prevenire/ritardare l'insorgenza del diabete, sebbene siano stati proposti effetti vascolari e metabolici sul muscolo e sulle β-cellule pancreatiche (16). Il risultato di questo studio suggerisce che il ramipril non ha effetti significativi sulla funzione β-cellulare rispetto al placebo in soggetti ad alto rischio di diabete ed i suoi effetti ipoglicemizzanti potrebbero pertanto operare attraverso altri meccanismi metabolici. Il miglioramento della funzione β-cellulare nel braccio placebo del gruppo trattato con ramipril può essere spiegato dal fatto che, obbedendo al disegno fattoriale del trial DREAM, metà dei partecipanti dei bracci ramipril e placebo erano trattati con rosiglitazone.

Tra i principali punti di forza di questo studio vi sono l'ampio numero di partecipanti, il disegno randomizzato, in doppio cieco ed un completo follow-up (92.6%). Le caratteristiche dei pazienti erano inoltre perfettamente delineate in termini di tolleranza glucidica, e tutti rientravano nel range pre-diabetico (IIFG o IIGT, o IFG+IGT). Il principale limite di questo studio è la mancanza di dettagliate misurazioni della funzione β-cellulare, come quelle ottenute con la tecnica del clamp iperglicemico o con un test di tolleranza glucidica effettuato mediante infusione di glucosio per via endovenosa e campionamento frequente. Abbiamo comunque utilizzato le due più diffuse e collaudate metodologie per la misurazione della funzione β-cellulare, già utilizzate in precedenti studi, tra cui il Diabetes Prevention Program e l'American Diabetes Association Genetics of Type 2 Diabetes Study (per quanto riguarda IGI/IR) e lo studio IRAS (nel caso della PI).

In conclusione il rosiglitazone, ma non il ramipril, ha apportato significativi miglioramenti della funzione β-cellulare nel tempo. Quanto riscontrato dimostra che l'effetto di prevenzione del diabete esercitato dal rosiglitazone può essere in parte conseguenza di una migliorata funzione β-cellulare.

Bibliografia

1. Prentki M, Nolan CJ. Islet beta cell failure in type 2 diabetes. J Clin Invest 2006;116: 1802–1812
2. van Haeften TW, Pimenta W, Mitrakou A, Korytkowski M, Jenssen T, Yki-Jarvinen H, Gerich JE. Disturbances in β-cell function in impaired fasting glycemia. Diabetes 2002;51(Suppl. 1):S265–S270
3. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β-cell dysfunction and insulin resistance to the pathogenesis of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Diabetes Care 2006;29:1130–1139
4. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. J Clin Invest 1999;104:787–794
5. Hanley AJG, D'Agostino R Jr, Wagenknecht LE, Saad MF, Savage PJ, Bergman R, Haffner SM. Increased proinsulin levels and decreased acute insulin response independently predict the incidence of type 2 diabetes in the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. Diabetes 2002;51: 1263–1270
6. UKPDS 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249–1258
7. Decker M, Hofflich H, Elias AN. Thiazolidinediones and the preservation of beta-cell function, cellular proliferation and apoptosis. Diabetes Obes Metab 2008;10: 617–625
8. Bell DS. Beta-cell rejuvenation with thiazolidinediones. Am J Med 2003; 115(Suppl. 8A):20S–23S
9. Prigeon RL, Kahn SE, Porte D Jr. Effect of troglitazone on B cell function, insulin sensitivity, and glycemic control in subjects with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:819–823
10. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. An increase in insulin sensitivity and basal beta-cell function in diabetic subjects treated with pioglitazone in a placebo-controlled randomized study. Diabet Med 2004;21:568–576
11. Smith SA, Porter LE, Biswas N, Freed MI. Rosiglitazone, but not glyburide, reduces circulating proinsulin and the proinsulin: insulin ratio in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:6048–6053
12. Cavaghan MK, Ehrmann DA, Byrne MM, Polonsky KS. Treatment with the oral antidiabetic agent troglitazone improves beta cell responses to glucose in subjects with impaired glucose tolerance. J Clin Invest 1997;100:530–537
13. Osei K, Gaillard T, Kaplow J, Bullock M, Schuster D. Effects of rosiglitazone on plasma adiponectin, insulin sensitivity, and insulin secretion in high-risk African Americans with impaired glucose tolerance test and type 2 diabetes. Metabolism 2004;53:1552–1557
14. Hung YJ, Hsieh CH, Pei D, Kuo SW, Lee JT, Wu LY, He CT, Lee CH, Fan SC, Sheu WH. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and glucose tolerance in subjects with impaired glucose tolerance. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;62:85–91
15. Hung YJ, Lin SH, Pei D, Kuo SW, Hsieh CH, He CT, Hsing Lee C, Fan SC, Sheu WH. Rosiglitazone improves insulin sensitivity in nonobese subjects with impaired glucose tolerance: the role of adiponectin and C-reactive protein. Metabolism 2006;55:439–444
16. Carlsson PO, Berne C, Jansson L. Angiotensin II and the endocrine pancreas: effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. Diabetologia 1998;41: 127–133
17. DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators, Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. Lancet 2006;368:1096–1105
18. Wareham NJ, Phillips DI, Byrne CD, Hales CN. The 30 minute insulin incremental response in an oral glucose tolerance test as a measure of insulin secretion. Diabet Med 1995;12:931
19. Mykkanen L, Haffner SM, Hales CN, Ronnemaa T, Laakso M. The relation of proinsulin, insulin, and proinsulin-to-insulin ratio to insulin sensitivity and acute insulin response in normoglycemic subjects. Diabetes 1997;46:1990–1995
20. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412–419
21. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, Tan S, Berkowitz K, Hodis HN, Azen SP. Preservation of pancreatic β-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk Hispanic women. Diabetes 2002;51:2796–2803
22. Gastaldelli A, Ferrannini E, Miyazaki Y, Matsuda M, Mari A, DeFronzo RA. Thiazolidinediones improve beta-cell function in type 2 diabetic patients. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007;292:E871–E883
23. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, Poitout V. β-Cell glucose toxicity, lipotoxicity, and chronic oxidative stress in type 2 diabetes. Diabetes 2004;53(Suppl. 1):S119–S124
24. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, Chen H, Williams K, Freed MI. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Circulation 2002;106:679–684
25. Finegood DT, McArthur MD, Kojwang D, Thomas MJ, Topp BG, Leonard T, Buckingham RE. β-Cell mass dynamics in Zucker diabetic fatty rats: rosiglitazone prevents the rise in net cell death. Diabetes 2001;50:1021–1029

Raccomandazioni su diagnosi e classificazione dell'iperglicemia in gravidanza dell'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups

INTERNATIONAL ASSOCIATION OF DIABETES AND PREGNANCY STUDY GROUPS CONSENSUS PANEL*

L'International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups (IADPSG) è stata fondata nel 1998 come organizzazione che aveva lo scopo di facilitare la collaborazione tra i vari gruppi regionali e nazionali che hanno come obiettivo primario o significativo lo studio del diabete in gravidanza. L'obiettivo principale dell'IADPSG è quello di promuovere un approccio internazionale finalizzato al miglioramento della qualità delle cure, facilitando la ricerca e migliorando l'educazione nel campo del diabete in gravidanza.

L'11-12 giugno 2008, l'IADPSG ha organizzato un seminario internazionale dal titolo Conference on Gestational Diabetes Diagnosis and Classification, a Pasadena, in California. Oltre 225 congressisti provenienti da 40 paesi hanno esaminato i risultati pubblicati dello studio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO), ulteriori dati non pubblicati dello stesso studio e i risultati di altri lavori che analizzavano le associazioni tra glicemia materna ed esiti perinatali e a lungo termine nei figli. I partecipanti si sono poi riuniti in piccoli gruppi per aree geografiche di appartenenza per esaminare le implicazioni cliniche delle informazioni ottenute. Il 13 giugno 2008 è stato convocato il Consensus Panel dell'IADPSG (con una rappresentanza delle 10 organizzazioni facenti parte dell'IADPSG e di altre organizzazioni attive nel campo diabete e gravidanza). I membri del Consensus Panel dell'IADPSG sono elencati nell'appendice online, disponibile su http://care.diabetesjournals.org/cgi/content/full/dc09-1848/DC1.

In seguito il Consensus Panel dell'IADPSG ha ulteriormente esaminato i risultati dello studio HAPO. Attraverso tale processo è stato raggiunto il consenso riassunto in questo documento.

Sono qui rappresentati i pareri dei singoli membri del Consensus Panel dell'IADPSG e non sono necessariamente espresse le posizioni delle organizzazioni da essi rappresentate. Si prevede che questo rapporto sarà valutato da centri di diabetologia, ostetricia e altri e servirà come base per la definizione a livello internazionale dei criteri di diagnosi e classificazione di diabete in gravidanza.

Il diabete mellito gestazionale (GDM), una comune complicanza medica della gravidanza, è definito come "qualsiasi grado di intolleranza al glucosio, con insorgenza o primo riconoscimento durante la gravidanza" (1,2). I criteri iniziali per la sua diagnosi sono stati definiti oltre 40 anni fa (3) e, con alcune modifiche (4), sono ancora oggi in uso. Tali criteri sono stati scelti per poter identificare le donne ad alto rischio di diabete dopo la gravidanza (5), o sono stati derivati da altri utilizzati per donne non in gravidanza (6) e non necessariamente per individuare le gravidanze con aumentato rischio di esiti negativi perinatali. Vi è consenso sul fatto che il diabete conclamato durante la gravidanza – sintomatico o meno – sia associato a un rischio significativo di esiti perinatali negativi. E' oggetto di controversia, invece, se sia presente un rischio di esiti perinatali negativi associati a livelli iperglicemici meno marcati del diabete conclamato. Diversi elementi contribuiscono a questa annosa polemica.

Alcuni autori hanno attribuito il rischio degli esiti negativi associati al GDM, come l'elevato peso alla nascita in rapporto all'età gestazionale (LGA), l'eccesso di adiposità fetale e l'elevata frequenza di parti con taglio cesareo, ad alcune caratteristiche confondenti, quali l'obesità, l'età materna più avanzata o altre complicanze, piuttosto che all'intolleranza al glucosio (7-9). Il timore nei medici curanti di esiti negativi può aumentare la morbilità , come conseguenza di una maggiore aggressività (10). Alcuni suggeriscono che i criteri attualmente utilizzati per la diagnosi di GDM siano troppo restrittivi e che livelli inferiori di iperglicemia aumentino il rischio di esiti negativi perinatali (11-16). Altri ritengono invece che gli sforzi sistematici per identificare il GDM vadano sospesi sino a che non siano disponibili dati che correlino una significativa morbilità a specifici livelli di intolleranza glucidica (8). In tal senso uno dei maggiori ostacoli è stata la mancanza di uniformità ia livello internazionale nell'approccio all'accertamento e alla diagnosi del GDM (2).

Alcune domande sono state sollevate riguardo a costo-efficacia e benefici dell'individuare e trattare il GDM. Recenti raccomandazioni della U.S. Preventive Services Task Force, dello U.K. National Health Service e della Canadian Task Force on Periodic Health Examination sostengono che non vi siano livelli di evidenza sufficientemente alti per raccomandare o sconsigliare lo screening per il GDM (17-19). Recentemente, uno studio costo-efficacia intrapreso dallo U.K. National Institute for Health and Clinical Excellence ha concluso che "screening, diagnosi e trattamento del diabete gestazionale hanno un buon rapporto costo-efficacia" (20).

Il GDM, secondo la definizione attuale (1,2), comprende un sottogruppo con livelli più gravi di iperglicemia (analoghi a quelli riscontrati nel diabete preesistente), che presenta particolari problemi di gestione durante la gravidanza e nel follow-up post-partum. Le questioni poste dall'inclusione di questo sottogruppo insieme al GDM sono maggiormente preoccupanti a causa dell'aumentata prevalenza di obesità, diabete di tipo 2 e altri disturbi metabolici tra le fasce di età più basse (21-23).

Lo studio HAPO è stato disegnato per chiarire i rischi di esiti avversi associati a livelli di intolleranza al glucosio materno meno severi di quelli del diabete conclamato in gravidanza (24). I risultati dell'HAPO (25,26) sono stati attentamente esaminati per giungere alle raccomandazioni per la diagnosi di GDM presentate in questo documento. Le raccomandazioni per l'individuazione del diabete conclamato durante la gravidanza

Corresponding author: Boyd E. Metzger, bem@northwestern.edu.

sono basate sui pareri del Consensus Panel dell'IADPSG, in quanto non sono disponibili informazioni provenienti da studi prospettici o da trial clinici disegnati in maniera appropriata.

LO STUDIO HAPO

L'obiettivo dell'HAPO era di chiarire le associazioni tra i livelli di glicemia materna inferiori a quelli diagnostici per il diabete e gli esiti perinatali (24,25). Ciò è stato realizzato eseguendo un test da carico orale di glucosio con 75 g (OGTT) su una coorte eterogenea, multinazionale, multiculturale, etnicamente varia, di ~25.000 donne nel terzo trimestre di gestazione. I medici curanti non erano a conoscenza dello stato di tolleranza glucidica, tranne quando venivano raggiunti predefiniti criteri (glicemia a digiuno [FPG] > 5.8 mmol/l [105 mg/dl] e/o glucosio plasmatico a 2 h > 11.1 mmol/l [200 mg/dl]) (24). Era stato anticipato che lo studio avrebbe fornito dati sulla associazione tra glicemia materna e rischio di specifici esiti negativi, da cui ricavare criteri accettabili a livello internazionale per la diagnosi e la classificazione del GDM.

Gli endpoint primari nella coorte in cieco dell'HAPO erano: peso alla nascita > 90° percentile, taglio cesareo primario, ipoglicemia neonatale clinicamente definita, e C-peptide del cordone ombelicale > 90° percentile. Esiti secondari erano preclampsia, parto pretermine, distocia della spalla/lesioni alla nascita, iperbilirubinemia e terapia intensiva neonatale.

E' importante rilevare come vi fosse una associazione continua tra i livelli di glicemia materna e la frequenza di esiti primari, indipendentemente da altri fattori di rischio (25). Un'associazione simile è stata osservata anche per gli esiti secondari (25,26). Le associazioni non differivano tra i centri, quindi i risultati sono applicabili a tutti i centri e possono essere utilizzati a livello mondiale per elaborare criteri di classificazione del metabolismo glucidico in gravidanza sulla base degli esiti. Poiché le associazioni sono risultate continue, senza evidenti soglie di aumento dei rischi, si è concluso che era necessario un consenso per applicare tali risultati alla pratica clinica.

REVISIONI DI ALTRI STUDI

Dati provenienti da numerosi studi sono in linea con i risultati dello studio HAPO. Negli indiani Pima, Pettitt et al. (27) hanno rilevato che la glicemia plasmatica materna durante la gravidanza (misurata 2 h dopo un carico di 75 g) aveva un'associazione continua con esiti negativi della gravidanza (LGA e taglio cesareo). Uno studio danese su donne in gravidanza con intolleranza al glucosio, ma senza GDM, ha rilevato, dopo aver effettuato gli aggiustamenti per i fattori confondenti, un'associazione lineare tra glicemia materna a 2 h e taglio cesareo, parto spontaneo pretermine, distocia della spalla e macrosomia (28). Un'altra analisi effettuata sula stessa coorte (11) ha dimostrato una relazione lineare tra glicemia materna a digiuno e macrosomia. Il Tri-Toronto Hospital Study ha evidenziato associazioni continue tra glicemia materna ed esiti avversi della gravidanza (29). Sacks et al. (30) negli U.S.A. hanno rilevato associazioni tra glicemia a digiuno e quella 2 ore dopo un OGTT 75 g e macrosomia in un gruppo etnicamente misto (61% ispanici). In una popolazione multietnica degli Stati Uniti, Ferrara et al. (16) hanno rilevato un aumento del rischio di macrosomia grave, ipoglicemia neonatale, iperbilirubinemia con l'aumento del numero di livelli glicemici anormali, secondo gli attuali cut-point dell'American Diabetes Association (2,5), in donne che non soddisfacevano i criteri di diagnosi di GDM del National Diabetes Data Group (31).

Vi sono studi che mettono in relazione la glicemia materna con esiti a lungo termine nella prole. I dati sugli indiani Pima hanno dimostrato un'associazione diretta tra glicemia materna (in donne in cui le concentrazioni glicemiche rientravano nel range di quelle della coorte in cieco dell'HAPO) con peso relativo e grado di tolleranza glucidica della prole a lungo termine e questo rappresentava un fattore di rischio di diabete e/o alterata tolleranza glucidica durante la gravidanza della prole di sesso femminile (32). Hillier et al. (33) hanno esaminato la prole di madri che avevano ricevuto le cure in una struttura di assistenza sanitaria. L'adiposità nella prole a 5-7 anni di età era significativamente associata ai valori della glicemia materna (carico di glucosio da 50 g e/o OGTT da 100 g) durante la gravidanza. Ciò indica che possiamo aspettarci esiti simili nella prole dallo studio HAPO.

APPLICAZIONE DEI RISULTATI DELLO STUDIO HAPO ALLA DIAGNOSI DI GDM

Alcuni degli studi sopra citati e altri ancora sono stati presentati nel corso della riunione dell'IADPSG di Pasadena. I risultati non si discostavano da quelli dell'HAPO, secondo i quali la associazione tra glicemia materna e eventi avversi è continua per tutto il range delle concentrazioni di glicemia al di sotto dei livelli diagnostici per diabete (25,26). Come risultato dei rilevanti sforzi impiegati per standardizzare le procedure per la registrazione dei partecipanti (24,25), le analisi di laboratorio (34), la raccolta dei dati (24,25) e l'analisi dei risultati (25,26), i dati dell'HAPO sono stati utilizzati come base per le nuove soglie diagnostiche per il GDM raccomandate nel presente documento.

I dati dell'HAPO mostrano forti associazioni lineari del rischio di valori > 90° percentile, C-peptide del cordone ombelicale e percentuale di grasso corporeo con ciascuna delle tre misure di glicemia materna (glicemia a digiuno, post-carico OGTT 75g a 1 e 2 h). Le associazioni con tali esiti sono state utilizzate per selezionare le concentrazioni glicemiche come potenziali valori di soglia diagnostica (Figura suppl. 1). I dati pubblicati sono a sostegno di questa decisione. La macrosomia fetale (LGA) è un indicatore importante degli effetti dell'iperglicemia durante la gravidanza (12,35,36). Le associazioni di LGA e adiposità in eccesso con l'iperinsulinemia fetale sono forti e indipendenti dai fattori confondenti (26,37,38). A sostegno di ciò vi sono gli esperimenti su scimmie in gravidanza (39). Il rischio di problemi al parto e di danni materno-neonatali connessi con la macrosomia fetale (9,40) sono stati confermati in ampie popolazioni (41,42). I rischi a lungo termine associati con la macrosomia fetale nei neonati di donne affette da GDM (indipendenti da fattori confondenti) includono sovrappeso infantile (43,44) e alterazioni metaboliche che possono aumentare il rischio di malattie cardiovascolari (CVD) (45).

Nello studio HAPO le frequenze degli esiti sono state confrontate con l'intera distribuzione delle concentrazioni glicemiche, utilizzando i valori glicemici più bassi come riferimento per il calcolo degli odds ratio (OR) (25). Tuttavia, il Consensus Panel dell'IADPSG ha stabilito che per la scelta delle soglie diagnostiche vanno utilizzati come riferimento i valori medi delle concentrazioni glicemiche plasmatiche a digiuno e dopo OGTT a 1 e a 2 h (rispettivamente 4.5, 7.4 e 6.2 mmol/l) nell'intera coorte dello studio. Sono state poi determinate le concentrazioni alle quali, in modelli corretti e con la glicemia utilizzata come variabile continua, gli OR per specifici esiti hanno raggiunto i valori predefiniti. Dopo la revisione di tali dati, il Consensus Panel dell'IADPSG ha concluso che il valore predefinito per l'OR della soglia rispetto alla media debba essere 1.75 (sono stati considerati anche gli OR 1,5 e 2,0; vedere sotto in ALTRE CONSIDERAZIONI). Infine, sono state considerate le percentuali delle partecipanti che sarebbero state individuate attraverso la sola misurazione della glicemia a digiuno, la FPG più la glicemia dopo 1 h, e la FPG più la glicemia sia dopo 1h, sia dopo 2h.

Raccomandazioni diagnostiche

Raccomandazioni diagnostiche
La valutazione graduale dei dati dello studio HAPO sopra descritta ha guidato alla raccomandazione come soglie dia-

Tabella 1 – *Valori di soglia per la diagnosi di GDM o diabete conclamato durante la gravidanza*

Per la diagnosi di GDM e percentuale dei soggetti della coorte HAPO che raggiungevano o superavano tali soglie

Misurazione glicemica	Soglia di concentrazione glicemica* mmol/l	mg/dl	Al di sopra della soglia (%) Cumulativa
FPG	5.1	92	8.3
Glicemia plasmatica a 1-h	10.0	180	14.0
Glicemia plasmatica a 2-h	8.5	153	16.1†

Per la diagnosi di diabete conclamato durante la gravidanza

Misurazione glicemica	Soglia di consenso
FPG‡	≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl)
HbA1c‡	≥ 6.5% (DCCT/UKPDS standardizzati)
Glicemia plasmatica random	≥ 11.1 mmol/l (200 mg/dl) + conferma§

*Uno o più di questi valori durante 75-g OGTT va raggiunto o superato per la diagnosi di GDM. †Inoltre l'1.7% dei partecipanti nella coorte iniziale non era più in cieco a causa di FPG >5.8 mmol/l (105 mg/dl) o valori di OGTT a 2-h >11.1 mmol/l (200 mg/dl), portando il totale a 17.8%. ‡Uno di questi criteri va soddisfatto per identificare la paziente come affetta da diabete conclamato durante la gravidanza. §Se la misurazione iniziale della glicemia plasmatica è effettuata random, la diagnosi di diabete conclamato durante la gravidanza andrebbe confermata dai livelli di FPG o HbA1c, utilizzando un test standardizzato DCCT/UKPDS.

gnostiche dei valori di glicemia a digiuno, a 1 e a 2 h (S_i e convenzionale) indicati nella Tabella 1. Queste soglie sono i valori glicemici medi ai quali, sulla base di modelli di regressione logistica aggiustati per tutti i fattori, la probabilità di rischio di peso alla nascita > 90° percentile, C-peptide del cordone ombelicale > 90° percentile e percentuale di grasso corporeo > 90° percentile era 1.75 volte rispetto alla probabilità stimata di tali risultati a valori medi di glicemia. Almeno una di tali soglie deve essere eguagliata o superata per porre diagnosi di GDM. La misurazione della FPG da sola identifica l'8.3% dei soggetti della coorte come avente il GDM. L'aggiunta della misurazione della glicemia a 1 h ha individuato un ulteriore 5.7%, l'aggiunta di una misurazione a 2 h ha identificato un altro 2.1% della coorte. Nella coorte HAPO, l'11.1% aveva un solo risultato elevato, il 3.9% aveva due risultati elevati, e 1.1% aveva l'elevazione di tutti e tre i valori. Inoltre, l'1.7% della coorte non era in cieco a causa di una glicemia a digiuno o di un valore di glicemia plasmatica a 2 ore dell'OGTT al di sopra dei valori predefiniti per l'arruolamento, rispettivamente di 5.8 mmol/l (105 mg/dl) o 11.1 mmol/l (200 mg/dl) (25). Così, con questi nuovi criteri, l'incidenza totale del GDM è stata del 17.8%; glicemia a digiuno e glicemia plasmatica a 1 h hanno individuato la maggior parte dei soggetti affetti.

Gli OR e i 95% CI aggiustati per le associazioni tra glicemia materna e gli esiti dello studio HAPO sono riportati nella Tabella A. Gli OR sono relativi alla differenza della glicemia tra il valore medio e la soglia raccomandata. Oltre ai risultati utilizzati per determinare le soglie, vi erano forti associazioni tra glicemia materna e preeclampsia (OR 1.40-1.57) e distocia della spalla e/o patologia neonatale (1.30-1.43).

Sono state valutate le frequenze degli esiti nello studio HAPO quando tutte e tre le misure di glicemia erano al di sotto dei valori soglia e quando i livelli di uno o più valori erano maggiori o uguali alla concentrazione soglia (Tabella B). La frequenza di peso alla nascita, C-peptide, o grasso corporeo nel bambino > 90 ° percentile era circa due volte maggiore quando uno qualsiasi dei valori di glicemia risultava uguale o superiore alla soglia. La frequenza di preeclampsia è risultata di due volte superiore e le frequenze di parto pretermine e parto cesareo primario > 45% superiori, quando uno o più valori di glicemia raggiungevano o superavano la soglia.

Altre considerazioni

Misurazione della glicemia. Le frequenze e gli OR per gli esiti su cui si basano le soglie diagnostiche raccomandate aumentano considerevolmente anche per variazioni relativamente lievi della concentrazione glicemica (Figura 1, Tabella A). Pertanto, per formulare una diagnosi affidabile e una classificazione dell'iperglicemia in gravidanza, i laboratori clinici devono misurare il glucosio su plasma venoso o siero, utilizzando un metodo enzimatico con elevate accuratezza e precisione. Inoltre è necessaria l'adeguata raccolta del campione e un suo corretto trattamento per ridurre al minimo la glicolisi pre-analitica e consentire un'adeguata analisi di laboratorio (34,46). Le concentrazioni della glicemia plasmatica capillare e venosa sono diverse e non sono intercambiabili, e i fattori di conversione non stimano con precisione valori equivalenti (46).

Combinazioni di OR/soglie alternative. Sono stati presi in considerazione i valori glicemici e le frequenze degli esiti per gli OR aggiustati di 1.5 e 2.0. La soglia di OR 1,5 ha identificato il 25% dei soggetti della coorte con uno o più valori di glucosio che raggiungevano o superavano la soglia. La percentuale della coorte con glicemia a digiuno uguale o superiore alla soglia per OR di 1.5, 1.75 o 2.0 (rispettivamente 5.0, 5.1 e 5.3 mmol/l o 90, 92, o 95 mg/dl) differiva sensibilmente, rappresentando rispettivamente ~ il 12, l'8 e il 4%. Ad OR di 2.0 le frequenze di peso alla nascita, C-peptide nel cordone ombelicale, o grasso corporeo nel bambino > 90 ° percentile in coloro che raggiungevano la soglia erano modestamente più elevate rispetto a quelle per OR di 1.75 (Tabella B), ma il numero di partecipanti che raggiungevano la soglia diminuiva da 16.1 a 8.8%, a significare che soglie più elevate non sarebbero riuscite a identificare molti casi con un rischio quasi comparabile di esiti avversi.

Arrotondamento dei valori soglia per facilitarne la memorizzazione. Valori come 5.0 e 9.0 mmol/l (rispettivamente 90 e 155 mg/dl) per glicemia a digiuno e per glicemia plasmatica a 2 h dovrebbero essere un po' più facili da ricordare rispetto a quelli indicati nella Tabella 1. Tuttavia questa strategia non è attuabile. In primo luogo, se si scegliesse arbitrariamente una soglia di FPG di 50 mmol/l (90 mg/dl) come indicato sopra, questo inciderebbe in modo sostanziale sulla percentuale di donne che raggiungono la soglia diagnostica. In secondo luogo, sia le unità S_i che le standard sono ampiamente utilizzate, e i numeri non sono ugualmente facili o difficili da ricordare per entrambe le unità di misura. I valori nella Tabella 1 rappresentano la scelta migliore dal punto di vista clinico e soddisfano la predefinita forza di associazione dal punto di vista epidemiologico.

Trial randomizzati e scelta dei valori soglia. Due trial randomizzati e controllati, in cui si è effettuato il confronto tra trattamento attivo e assistenza ostetrica standard per GDM lieve, sono stati condotti nel corso degli anni in cui è stato effettuato lo studio HAPO (47,48). In entrambi i trial il trattamento, condotto principalmente con la dieta/modificazione dello stile di vita, è stato in grado di ridurre peso alla nascita, frequenza delle nascite LGA e preeclampsia. Le procedu-

re di reclutamento e i valori glicemici dei partecipanti differivano tra questi studi randomizzati e lo studio osservazionale HAPO. Vi era tuttavia una sostanziale sovrapponibilità tra i valori glicemici utilizzati per l'inclusione negli studi randomizzati e quelli raccomandati in questo documento come nuovi valori limite. Inoltre le frequenze degli outcome, come LGA o peso alla nascita > 90° percentile e di preeclampsia nei soggetti in trattamento standard, rispetto ai bracci di trattamento intensivo degli studi di cui sopra, sono simili a quelle osservate nello studio HAPO tra le donne con uno o più valori glicemici che raggiungono o superano la soglia, rispetto a quelle con tutti i valori al di sotto della soglia (Tabella B). Anche se non direttamente comparabili, si è concluso che i risultati dei due studi randomizzati e controllati (47,48) e dell'HAPO (25,26) sono altamente complementari.

INDIVIDUAZIONE E DIAGNOSI DI DIABETE CONCLAMATO IN GRAVIDANZA

Conferenze e workshop internazionali sul GDM hanno definito tale condizione come "qualsiasi grado di intolleranza al glucosio, con insorgenza o primo riconoscimento durante la gravidanza" (1,2). Questa definizione vale comunque, sia che l'insulina venga utilizzata o meno per il trattamento, sia che l'iperglicemia persista dopo la gravidanza. La possibilità che un'intolleranza al glucosio non riconosciuta preceda la gravidanza non è esclusa. Ciò facilita una strategia uniforme per la rilevazione e la classificazione del GDM, ma vi sono dei limiti. L'epidemia attuale di obesità e diabete aumenta la prevalenza di diabete di tipo 2 nelle donne giovani, e il numero di coloro che non sono diagnosticate (prima della gravidanza) è in aumento (49,50). Sta diventando sempre più importante la necessità di identificare tali donne e affrontare i rischi perinatali, che possono essere particolari per il loro maggior grado di iperglicemia. Il Consensus Panel dell'IADPSG ha esaminato le attuali conoscenze su questo problema nel corso della riunione del giugno 2008. Le raccomandazioni riassunte qui di seguito sono appunto i pareri del Consensus Panel dell'IADPSG.

Il problema della classificazione delle donne con probabile diabete pregravidico (diabete conclamato) ma osservato per la prima volta durante la gravidanza è stato affrontato attraverso le presentazioni di esperti/ricercatori (Yasue Omori, Lois Jovanovic, Elisabeth Mathiesen e Siri Kjos), accompagnate da una discussione interattiva. Diversi argomenti affrontati sottolineano la necessità di identificare le donne con diabete conclamato come un gruppo a sé:

- Aumento del rischio di anomalie congenite nella progenie (51).
- Rischio di complicanze del diabete (nefropatia e retinopatia) che richiedono trattamento durante la gravidanza (52).
- Necessità di un trattamento rapido e di uno stretto follow-up durante la gravidanza, al fine di garantire il rapido ripristino di livelli normoglicemici (53,54).
- Necessità di garantire la conferma e un trattamento adeguato del diabete dopo la gravidanza.

Identificazione del diabete conclamato

Nel corso della riunione dell'IADPSG a Pasadena e successivamente è stato discusso quando e come identificare le donne con diabete conclamato durante la gravidanza (non diagnosticato in precedenza) e come definire il diabete conclamato. C'è stato accordo unanime sul fatto che tale valutazione dovrebbe essere effettuata durante la visita iniziale per l'assistenza prenatale. Si è dibattuto se eseguire comunque un test per individuare il diabete o riservare tale opzione per le donne classificate come ad alto rischio in base a criteri definiti a livello locale. Si è convenuto che la prevalenza del diabete nelle giovani donne nelle popolazioni e la disponibilità dei test diagnostici citati in precedenza variano notevolmente nelle diverse aree geografiche. Inoltre non è stato determinato se un test eseguito a tutte le donne all'inizio della gravidanza per rilevare un diabete conclamato abbia validità clinica o costo-efficacia.

Per il rilevamento iniziale dei possibili casi i membri del Consensus Panel dell'IADPSG si sono espressi a favore dell'uso di qualsiasi misurazione della glicemia disponibile in un laboratorio certificato (glicemia a digiuno, glicemia casuale o HbA1c). Un comitato di esperti ha recentemente raccomandato che un valore di HbA1c ≥ 6.5% (misurata in un laboratorio standardizzato/allineato con il test di riferimento del Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]/UK Prospective Diabetes Study [UKPDS]) possa essere utilizzato per la diagnosi di diabete al di fuori della gravidanza (55). Anche se molti membri del Consensus Panel dell'IADPSG erano favorevoli all'utilizzo dell'HbA1c per la rilevazione di diabete conclamato in gravidanza, non si è giunti a raccomandare l'uso esclusivo di un unico test. I costi e la standardizzazione dei test dell'HbA1c sono un argomento da considerare e le varianti dell'emoglobina sono frequenti in alcune popolazioni. Fare la prima visita prenatale a digiuno non è praticabile in molte situazioni. Le soglie per le singole misurazioni della glicemia raccomandate dal Consensus Panel sono indicate nella Tabella 1. Una diagnosi provvisoria di diabete conclamato basata sulla misurazione casuale della glicemia deve essere confermata o con un valore di glicemia a digiuno o con un valore di HbA1c pari o superiore alla soglia, utilizzando un metodo standardizzato/allineato al DCCT/UKPDS (56).

Altre considerazioni

Quando eseguire il test iniziale. È opportuno rilevare il diabete conclamato in gravidanza il più presto possibile onde poter ottimizzare l'esito della gravidanza. Vi è tuttavia una certa variabilità nei tempi burocratici per l'assistenza prenatale, non dipendente dai medici. Di conseguenza, non è stato posto alcun limite sui tempi di valutazione iniziale per la rilevazione del diabete conclamato in gravidanza. Tuttavia, se la presa in carico è a 24 settimane di gestazione o dopo e il diabete conclamato non è presente, il test iniziale dovrebbe essere seguito da un OGTT 75 g.

Risultati indeterminati dei test iniziali. È stato riconosciuto che qualsiasi valutazione della glicemia all'inizio della gravidanza è inoltre utile per l'identificazione di gradi più lievi di iperglicemia, ai limiti del diabete conclamato. È stato recentemente riferito che livelli elevati di glicemia a digiuno nel primo trimestre (ma inferiori a quelli diagnostici per diabete) sono associati ad un aumentato rischio di diagnosi successiva di GDM e di esiti negativi della gravidanza (57). Tuttavia, non sono disponibili studi sufficienti per sapere se con i test generalmente utilizzati si possa diagnosticare e trattare il GDM prima della solita finestra a 24-28 settimane di gestazione. Pertanto, il Consensus Panel dell'IADPSG consiglia di non eseguire gli OGTTs di routine prima della 24ª-28ª settimana di gestazione. Si raccomanda che un valore di glicemia a digiuno all'inizio della gravidanza ≥ 5.1 mmol/l (92 mg/dl) sia anche classificato come GDM.

SINTESI DELLA STRATEGIA DI RILEVAZIONE

La strategia raccomandata dal Consensus Panel dell'IADPSG per l'individuazione e la diagnosi dei disordini iperglicemici in gravidanza è riassunta in dettaglio nella Tabella 2. Sono incluse due fasi distinte. La prima è l'individuazione delle donne con diabete conclamato non precedentemente diagnosticato o trattato al di fuori della gravidanza. Si raccomanda un test precoce per tutte le donne nelle popolazioni con un'alta prevalenza di diabete di tipo 2, in particolare se lo screening in questa fascia di età non viene comunemente eseguito al di

Tabella 2 – Strategia di rilevazione e diagnosi dei disordini iperglicemici durante la gravidanza*

Prima visita prenatale

Misurare FPG, HbA1c o glicemia plasmatica random in tutte le donne in gravidanza o in quelle ad alto rischio†
Se i risultati indicano diabete conclamato (come in Tabella 1)
Trattamento e follow-up per diabete preesistente
Se non vi sono risultati diagnostici di diabete conclamato ma livelli di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 5.1 mmol/l (92 mg/dl) ma <7.0 mmol/l (126 mg/dl), diagnosticare come GDM; se i livelli di glicemia plasmatica a digiuno <5.1 mmol/l (92 mg/dl), effettuare il test per GDM dalla 24ª alla 28ª settimana di gestazione con OGTT 75-g ‡

24ª–28ª settimana di gestazione: diagnosi di GDM

OGTT 75-g a 2-h: eseguire al mattino a digiuno su tutte le donne senza precedente diagnosi di diabete conclamato o GDM in precedenti test nel corso della stessa gravidanza
Diabete conclamato se livelli di glicemia plasmatica a digiuno ≥ 7.0 mmol/l (126 mg/dl)
GDM se uno o più valori raggiungono o superano le soglie indicate in Tabella 1
Normale se tutti i valori ottenuti con OGTT sono al di sotto delle soglie indicate in Tabella 1

*Valevole per le donne senza diabete conclamato prima della gravidanza. Il dosaggio dei livelli glicemici dopo il parto andrebbe effettuato su tutte le donne con diagnosi di diabete conclamato durante la gravidanza o GDM. †La decisione di effettuare il dosaggio della glicemia a tutte le donne in gravidanza o solo alle donne che presentano caratteristiche di alto rischio di diabete va presa in base alla presenza o meno di elevata frequenza di anomalie del metabolismo glucidico nella popolazione e alla realtà locale. ‡La commissione ha concluso che sono insufficienti gli studi effettuati per stabilire se con i test generalmente utilizzati c'è un vantaggio nel diagnosticare e trattare il GDM prima della solita finestra a 24-28 settimane di gestazione.

fuori della gravidanza. Dovrebbero essere condotti studi ben disegnati per determinare se sia utile e con un buon rapporto costo-efficacia eseguire un OGTT in donne che non hanno diabete conclamato al test iniziale, ma hanno risultati indeterminati non diagnostici. La seconda fase è un OGTT 75 g a 24-28 settimane di gestazione in tutte le donne a cui non è stata posta diagnosi in precedenza di diabete conclamato o GDM.

CONCLUSIONI

Implicazioni immediate

Queste raccomandazioni hanno molteplici implicazioni. La strategia delineata nella Tabella 2 condurrà all'utilizzo dell'OGTT con un unico dosaggio di 75 g di glucosio in tutte le situazioni cliniche, sia nella gravidanza che al di fuori di essa. In alcune aree geografiche e/o paesi, questo rappresenta un cambiamento sostanziale nella prassi consolidata. Il test glicemico all'inizio della gravidanza per rilevare il diabete conclamato e successivamente l'OGTT 75 g alla 24ª-28ª settimana di gestazione in tutte le gravidanze non ancora diagnosticate con diabete conclamato o GDM mediante test precoce, rappresenta un cambiamento fondamentale nelle strategie per l'individuazione e la diagnosi dell'iperglicemia in gravidanza. Nella maggior parte delle aree geografiche, con i criteri diagnostici della Tabella 1 e la strategia di rilevazione della Tabella 2, aumenterà considerevolmente la frequenza dei disordini iperglicemici in gravidanza. Tuttavia, ciò è coerente con l'elevata prevalenza di obesità e di disturbi del metabolismo del glucosio nella popolazione generale dei giovani adulti (21,22) e con i recenti dati di una prevalenza crescente di GDM e diabete conclamato preesistente nelle donne in gravidanza (49).

Considerazioni future

Nella pratica clinica si potranno in futuro elaborare strategie più semplici e di miglior costo-efficacia, senza che sia necessaria l'esecuzione di un OGTT nella maggior parte delle donne in gravidanza. Nello studio HAPO i rischi di outcome avversi erano bassi quando la FPG era ≤4.4 mmol/l (80 mg/dl). Tuttavia, si è pensato che l'utilizzo della glicemia a digiuno per individuare le gravidanze a rischio molto basso per GDM e per esiti negativi richiedesse ulteriori valutazioni. Allo stesso modo, un'ulteriore valutazione dei risultati con l'HbA1c dello studio HAPO, i risultati in altre popolazioni, o i nuovi test integrativi della glicemia relativi a un periodo di osservazione più breve dell'HbA1c potrebbero essere utili a questo scopo.

Lo studio HAPO è stato una basilare indagine epidemiologica che per la prima volta ha individuato definitivamente una forte associazione continua tra i livelli di glicemia materna al di sotto della diagnosi di diabete con diversi esiti perinatali. Non si è trattato di un trial clinico, ma sono stati effettuati con successo due studi randomizzati e controllati di trattamento del GDM lieve in soggetti con valori glicemici che si sovrapponevano alle soglie diagnostiche raccomandate nel presente documento. Tuttavia, è probabile che ulteriori studi randomizzati e controllati, e altri studi clinici ben progettati, saranno necessari per determinare:

1) il rapporto costo-efficacia delle strategie terapeutiche per il trattamento dei GDM diagnosticati con i criteri raccomandati dal Consensus Panel dell'IADPSG;
2) gli obiettivi ottimali del trattamento glicemico;
3) un adeguato follow-up delle madri per determinare il rischio di successiva insorgenza di diabete, di altri disturbi metabolici o del rischio CVD, e
4) il follow-up dei bambini per valutare le potenziali associazioni della glicemia materna con i rischi a lungo termine di obesità, di alterazione del metabolismo glucidico e del rischio di CVD.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care 2009; 32(Suppl. 1):S62–S67
2. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: the organizing committee. Diabetes Care 1998; 21(Suppl. 2):B161–B167
3. O'sullivan JB, Mahan CM. Criteria for oral glucose tolerance test in pregnancy. Diabetes 1964;13:278–285
4. Cutchie WA, Cheung NW, Simmons D. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes. Diabet Med 2006;23:460–468
5. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30(Suppl. 2):S251–S260

6. World Health Organization: *WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus: Second Report*. Geneva, World Health Org., 1980 (Tech. Rep. Ser., no. 646)
7. Jarrett RJ. Reflections on gestational diabetes. Lancet 1981;28:1220–1221
8. Hunter DJS, Keirse MJNC. Gestational diabetes in effective care. In *Pregnancy and Childbirth*. Chalmers I, Enkin M, Kierse M, Eds. New York, Oxford University Press, 1989, p. 403–410
9. Spellacy WN, Miller S, Winegar A, Peterson PQ. Macrosomia: maternal characteristics and infant complications. Obstet Gynecol 1985;66:158–161
10. Coustan DR. Management of gestational diabetes: a self-fulfilling prophecy? JAMA 1996;275:1199–1200
11. Jensen DM, Damm P, Sørensen B, Mølsted-Pedersen L, Westergaard JG, Klebe J, Beck-Nielsen H. Clinical impact of mild carbohydrate intolerance in pregnancy: a study of 2904 nondiabetic Danish women with risk factors for gestational diabetes. Am J Obstet Gynecol 2001; 185:413–419
12. Yang X, Hsu-Hage B, Zhang H, Zhang C, Zhang Y, Zhang C. Women with impaired glucose tolerance during pregnancy have significantly poor pregnancy outcomes. Diabetes Care 2002;25:1619–1624
13. Vambergue A, Nuttens MC, Verier-Mine O, Dognin C, Cappoen JP, Fontaine P. Is mild gestational hyperglycaemia associated with maternal and neonatal complications? the Diagest Study. Diabet Med 2000;17:203–208
14. Langer O, Brustman L, Anyaegbunam A, Mazze R. The significance of one abnormal glucose tolerance test value on adverse outcome in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987;157:758–763
15. Sacks DA, Abu-Fadil S, Greenspoon JS, Fotheringham N. Do the current standards for glucose tolerance testing in pregnancy represent a valid conversion of O'Sullivan's original criteria? Am J Obstet Gynecol 1989;161:638–641
16. Ferrara A, Weiss NS, Hedderson MM, Quesenberry CP Jr, Selby JV, Ergas IJ, Peng T, Escobar GJ, Pettitt DJ, Sacks DA. Pregnancy plasma glucose levels exceeding the American Diabetes Association thresholds, but below the National Diabetes Data Group thresholds for gestational diabetes mellitus, are related to the risk of neonatal macrosomia, hypoglycaemia and hyperbilirubinaemia. Diabetologia 2007;50:298–306
17. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gestational diabetes mellitus: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med 2008;148:759–765
18. Scott DA, Loveman E, McIntyre L, Waugh N. Screening for gestational diabetes: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002;6:1–161
19. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The Canadian guide to clinical preventive health care. Health Canada 1994;15–23
20. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Diabetes in Pregnancy: Management of Diabetes and Its Complications from Preconception to the Postnatal Period*. London, U.K., RCOG Press, 2008
21. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. JAMA 2006; 295:1549–1555
22. Narayan KM, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. Diabetes Care 2007;30:1562–1566
23. Dunstan DW, Zimmet PZ, Welborn TA, De Courten MP, Cameron AJ, Sicree RA, Dwyer T, Colagiuri S, Jolley D, Knuiman M, Atkins R, Shaw JE. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study. Diabetes Care 2002;25:829–834
24. HAPO Study Cooperative Research Group. The Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Intl J Gynaecol Obstet 2002;78:69–77
25. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA, Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008;358:1991–2002
26. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. Diabetes 2009;58:453–459
27. Pettitt DJ, Knowler WC, Baird HR, Bennett PH. Gestational diabetes: infant and maternal complications of pregnancy in relation to third-trimester glucose tolerance in the Pima Indians. Diabetes Care 1980;3:458–464
28. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Mølsted-Pedersen L, Damm P. Adverse pregnancy outcome in women with mild glucose intolerance: is there a clinically meaningful threshold value for glucose? Acta Obstet Gynecol Scand 2008;87:59–62
29. Sermer M, Naylor CD, Gare DJ, Kenshole AB, Ritchie JW, Farine D, Cohen HR, McArthur K, Holzapfel S, Biringer A. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: the Toronto Tri-Hospital Gestational Diabetes Project. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:146–156
30. Sacks DA, Greenspoon JS, Abu-Fadil S, Henry HM, Wolde-Tsadik G, Yao JF. Toward universal criteria for gestational diabetes: the 75-gram glucose tolerance test in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:607–614
31. Metzger BE. Summary and recommendations of the Third International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1991;30(Suppl. 2):S197–S201
32. Pettitt DJ, Knowler WC. Long-term effects of the intrauterine environment, birth weight, and breast-feeding in Pima Indians. Diabetes Care 1998;21(Suppl. 2):B138–B141
33. Hillier TA, Pedula KL, Schmidt MM, Mullen JA, Charles MA, Pettitt DJ. Childhood obesity and metabolic imprinting: the ongoing effects of maternal hyperglycemia. Diabetes Care 2007;30:2287–2292
34. HAPO Study Cooperative Research Group, Nesbitt GS, Smye M, Sheridan B, Lappin TR, Trimble ER. Integration of local and central laboratory functions in a worldwide multicentre study: experience from the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. Clinical Trials 2006; 3:397–407
35. Jang HC, Cho NH, Min YK, Han IK, Jung KB, Metzger BE. Increased macrosomia and perinatal morbidity independent of maternal obesity and advanced age in Korean women with GDM. Diabetes Care 1997;20:1582–1588
36. Langer O, Yogev Y, Most O, Xenakis EM. Gestational diabetes: the consequences of not treating. Am J Obstet Gynecol 2005; 192:989–997
37. Metzger BE, Silverman BL, Freinkel N, Dooley SL, Ogata ES, Green OC. Amniotic fluid insulin concentration as a predictor of obesity. Arch Dis Child 1990;65: 1050–1052
38. Weiss PA, Haeusler M, Tamussino K, Haas J. Can glucose tolerance test predict fetal hyperinsulinism? BJOG 2000;107: 1480–1485
39. Susa JB, Schwartz R. Effects of hyperinsulinemia in the primate fetus. Diabetes 1985;34(Suppl. 2):36–41
40. Zhang X, Decker A, Platt RW, Kramer MS. How big is too big? The perinatal consequences of fetal macrosomia. Am J Obstet Gynecol 2008;517:E1–E6
41. Boulet SL, Alexander GR, Salihu HM, Pass M. Macrosomic births in the United States: determinants, outcomes, and proposed grades of risk. Am J Obstet Gynecol 2003;188:1372–1378
42. Esakoff TF, Cheng YW, Sparks TN, Caughey AB. The association between birthweight 4000 gm or greater and perinatal outcomes in patients with and without gestational diabetes mellitus. Am J Obstet Gynecol 2009;:672:E1–E4
43. Vohr BR, McGarvey ST, Tucker R. Effects of maternal gestational diabetes on off-

spring adiposity at 4–7 years of age. Diabetes Care 1999;22:1284–1291
44. Schaefer-Graf UM, Pawliczak J, Passow D, Hartmann R, Rossi R, Bührer C, Harder T, Plagemann A, Vetter K, Kordonouri O. Birth weight and parental BMI predict overweight in children from mothers with gestational diabetes. Diabetes Care 2005; 28:1745–1750
45. Boney CM, Verma A, Tucker R, Vohr BR. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity, and gestational diabetes mellitus. Pediatrics 2005;115:e290–e296
46. Stahl M, Brandslund I, Jørgensen LG, Hyltoft Petersen P, Borch-Johnsen K, de Fine Olivarius N. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? Scand J Clin Lab Invest 2002; 62:159–166
47. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477–2486
48. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009: 361;1339–1348
49. Lawrence JM, Contreras R, Chen W, Sacks DA. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. Diabetes Care 2008;31:899–904
50. Feig DS, Razzaq A, Sykora K, Hux JE, Anderson GM. Trends in deliveries, prenatal care, and obstetrical complications in women with pregestational diabetes: a population-based study in Ontario, Canada, 1996–2001. Diabetes Care 2006;29:232–235
51. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1997;177:1165–1171
52. Omori Y, Jovanovic L. Proposal for the reconsideration of the definition of gestational diabetes. Diabetes Care 2005; 28:2592–2593
53. Bartha JL, Martinez-Del-Fresno P, Comino-Delgado R. Gestational diabetes mellitus diagnosed during early pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2000;182:346–350
54. Maegawa Y, Sugiyama T, Kusaka H, Mitao M, Toyoda N. Screening tests for gestational diabetes in Japan in the 1st and 2nd trimester of pregnancy. Diabetes Res Clin Pract 2003;62:47–53
55. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes. Diabetes Care 2009;32:1327–1334
56. Consensus Committee. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. Diabetes Care 2007;30:2399–2400
57. Riskin-Mashiah S, Younes G, Damti A, Auslender R. First-trimester fasting hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. Diabetes Care 2009;32:1639–1643

Nuovi criteri di consenso per il GDM

Problema risolto o vaso di Pandora?

Da almeno una generazione vi sono divergenze di opinioni riguardo al diabete mellito gestazionale (GDM). Da una parte vi sono coloro i quali, sulla base di ampi studi osservazionali sull'uomo e di dati estrapolati da esperimenti condotti su animali, sono dell'idea che le donne dovrebbero effettuare il test per il GDM e trattare il GDM loro diagnosticato. Dall'altra parte vi sono gli "osservo-scettici", secondo i quali non si dovrebbe prendere alcuna iniziativa significativa finché non vi sia chiara evidenza riguardo benefici e rischi. I sostenitori dell'una o dell'altra corrente hanno senza dubbio trovato molto interessanti gli sviluppi di questi ultimi anni.

Nel 2005, Crowther et al. (1) hanno pubblicato i risultati dell'Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS). Tra le donne con diagnosi di GDM, la frequenza di complicanze perinatali prespecificate era più bassa in quelle randomizzate al gruppo di intervento (trattamento). In una recente pubblicazione, Landon et al. (2) hanno riscontrato che nelle donne con lieve intolleranza glucidica assegnate al trattamento vi era una significativa riduzione delle complicanze prespecificate, correlata principalmente alle dimensioni del feto.

Sebbene lo screening universale per il GDM non sia stato effettuato nell'uno o nell'altro studio, i vantaggi del trattamento sono risultati chiari. Non si è tuttavia giunti ad avere una chiara idea riguardo al come i due studi potrebbero essere confrontati. Crowther et al. hanno effettuato la misurazione della glicemia plasmatica 2h dopo un carico di glucosio di 75g e hanno seguito i criteri della World Health Organization (WHO) per diagnosticare l'alterata tolleranza glucidica in una popolazione di donne non gravide (3). Landon et al. hanno effettuato la misurazione dei livelli glicemici 3h dopo un carico di glucosio di 100g seguendo criteri fondamentalmente derivati dal metodo predittivo di futuro diabete nelle madri (4). L'utilizzo di questi criteri, nessuno dei quali è stato concepito per gli esiti della gravidanza, rende problematico il confronto dei risultati.

Tuttavia, mentre questi due trial di trattamento erano in corso, è stato condotto un altro studio per determinare il rischio di esiti avversi della gravidanza correlati ai livelli glicemici materni. Lo studio Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) è un ampio studio in cieco, multinazionale e multicentrico, pubblicato nel 2008 (5), che ha dimostrato in maniera convincente la continuità tra il rischio delle elevazioni glicemiche materne e gli esiti avversi della gravidanza. Lo studio HAPO ha utilizzato un carico di glucosio con 75g per 2h, senza screening preliminare sulla base di fattori di rischio o di un challenge test.

Dopo l'uscita dei risultati dello studio HAPO, è stato creato un gruppo denominato International Association of Diabetes in Pregnancy Study Groups (IADPSG) per formulare linee guida per i test di tolleranza glucidica in gravidanza sulla base dei risultati ottenuti dallo studio HAPO, riportate in questo numero di Diabetes Care (6).

Data la continuità del rischio riscontrata dall'HAPO, le raccomandazioni dell'IADPSG si basano necessariamente sul consenso riguardante una decisione arbitraria sugli odds ratios. L'essere riusciti a riunire e a far giungere a un accordo così tanti esperti del settore, provenienti da diversi paesi, è merito del comitato organizzatore, di un solido database e di una forte volontà di uniformità a livello internazionale.

Tuttavia, secondo i nuovi criteri proposti, il GDM verrebbe diagnosticato a ~18% di tutte le donne in gravidanza, circa il doppio delle attuali stime. Chiaramente si dovranno prendere in seria considerazione le implicazioni derivanti da un aumento di tale portata.

I problemi più ovvi saranno legati ai costi assistenziali dovuti a queste nuove diagnosi, oltre al modo in cui la gravidanza potrebbe essere percepita come "medicalizzata". L'inevitabile aumento dei costi potrebbe scoraggiare i sistemi sanitari di alcune nazioni dall'adottare questa proposta di consenso o potrebbe anche portare, per motivi pragmatici, all'adozione di differenti odds ratio per la stratificazione del rischio, il che ridurrebbe il numero di donne diagnosticate.

Nella maggior parte delle donne diagnosticate con i criteri dell'IADPSG la diagnosi viene posta sulla base dei livelli glicemici a digiuno e a 1 h. Un più pratico test di tolleranza glucidica a 1h potrebbe contribuire ad aumentare il numero delle pazienti che lo effettuano, compensando così per quei pochi casi aggiuntivi identificati da livelli glicemici a 2h. Nessuno finora ha valutato le preferenze dei consumatori.

La preoccupazione dell'IADPSG è stata di sviluppare i criteri sulla base degli esiti della gravidanza. Le donne identificate saranno presumibilmente a più alto rischio di insorgenza di diabete di tipo 2. Quali criteri di glicemia materna siano correlati a una programmazione intrauterina avversa è una questione che potrà essere chiarita soltanto in futuro.

Vi è attualmente un ampio consenso riguardo il limite superiore dei livelli glicemici target a digiuno e postprandiali nelle donne con GDM in trattamento. La International Diabetes Federation (7) ad esempio, ha raccomandato che livelli glicemici a digiuno ≥ 100 mg/dl (≥ 5.5 mmol/l) dovrebbero indurre ad iniziare il trattamento con insulina o farmaci ipoglicemizzanti orali. Come si dovrebbe rivedere ciò, alla luce del nuovo criterio diagnostico di glicemia a digiuno ≥ 92 mg/dl (≥ 5.1 mmol/l)?

È possibile che l'identificazione di un più alto numero di donne a rischio di esiti di gravidanza avversi possa essa stessa causare dei danni? È un fatto ben documentato che una categoria diagnostica di GDM, a prescindere dal livello di controllo glicemico raggiunto, può in alcuni casi risultare in un aumento di interventi, parti prematuri, maggiore frequenza di tagli cesarei e un più alto numero di neonati ricoverati in reparti di terapia intensiva. Questi rischi reali possono controbilanciare alcuni dei potenziali vantaggi?

Il lavoro dell'IADPSG ha portato un significativo contributo alla nostra conoscenza e comprensione del GDM. Come sempre, le soluzioni di un problema immediato pongono dei quesiti per il futu-

Author Affiliations: From the South Eastern Sydney and Illawarra Area Health Service, Wollongong, New South Wales, Australia.
Corresponding author: Robert G. Moses, robert.moses@sesiahs.health.nsw.gov.au.

ro. "Possiate vivere in periodi interessanti", questo è l'augurio per la ricerca e la gestione del GDM.

Robert G. Moses, MD

• •

Bibliografia

1. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477–2486
2. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, Wapner RJ, Varner MW, Rouse DJ, Thorp JM Jr, Sciscione A, Catalano P, Harper M, Saade G, Lain KY, Sorokin Y, Peaceman AM, Tolosa JE, Anderson GB, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. N Engl J Med 2009; 361:1339–1348
3. World Health Organization: *Diabetes Mellitus: Report of a WHO Study Group*. Geneva, World Health Org., 1985, (Tech. Rep. Ser., no. 727)
4. Metzger BE, Coustan DR. Summary and recommendations of the Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1998;21(Suppl. 2):B161–B167
5. HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR, Hadden DR, McCance DR, Hod M, McIntyre HD, Oats JJ, Persson B, Rogers MS, Sacks DA. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med 2008; 358:1991–2002
6. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. Diabetes Care 2010;33: 676–682
7. International Diabetes Federation Clinical Guidelines Task Force: *Global Guideline on Pregnancy and Diabetes*. Brussels, International Diabetes Federation, 2009

competact®

pioglitazone + metformina

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE Competact 15 mg/850 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa contiene 15 mg di pioglitazone come cloridrato e 850 mg di metformina cloridrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compressa rivestita con film. Le compresse sono di colore da bianco a biancastro, oblunghe, rivestite con film, con impresso '15/850' su un lato e '4833M' sull'altro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** Competact è indicato nel trattamento di pazienti con diabete mellito di tipo 2, particolarmente nei pazienti in sovrappeso che non sono in grado di ottenere un sufficiente controllo glicemico con le dosi massime tollerate della sola metformina orale. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** *Dosaggio negli adulti:* La dose usuale di Competact è di 30 mg/die di pioglitazone più 1.700 mg/die di metformina cloridrato (questo dosaggio viene raggiunto con l'assunzione di una compressa di Competact 15 mg/850 mg due volte al giorno). Deve essere presa in considerazione la titolazione della dose di pioglitazone (aggiunto alla dose ottimale di metformina) prima che il paziente passi al trattamento con Competact. Qualora sia clinicamente appropriato, può essere preso in considerazione direttamente il trasferimento dalla monoterapia con metformina al trattamento con Competact. Assumere Competact con il cibo, oppure immediatamente dopo il pasto, può ridurre i sintomi gastrointestinali associati con la metformina. *Anziani:* La funzione renale di pazienti anziani che assumono Competact deve essere controllata regolarmente in quanto la metformina è escreta per via renale, ed i pazienti anziani hanno la tendenza a presentare una ridotta funzione renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Pazienti con insufficienza renale:* Competact non deve essere usato in pazienti con insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Pazienti con insufficienza epatica:* Competact non deve essere usato in pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). *Bambini e adolescenti:* Non ci sono dati disponibili sull'uso di pioglitazone in pazienti al di sotto dei 18 anni di età e pertanto l'uso di Competact non è raccomandato in questo gruppo di età. **4.3 Controindicazioni** Competact è controindicato in pazienti con: - Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti - Insufficienza cardiaca o storia di insufficienza cardiaca (classi NYHA da I a IV) - Patologie acute o croniche che possono causare ipossia tissutale, come insufficienza cardiaca o respiratoria, infarto del miocardio recente, shock - Insufficienza epatica - Intossicazione alcolica acuta, alcolismo - Chetoacidosi diabetica o pre-coma diabetico - Insufficienza renale o disfunzione renale (clearance della creatinina <60 ml/min) (vedere paragrafo 4.4). - Condizioni acute potenzialmente in grado di alterare la funzione renale come: - Disidratazione - Infezione grave - Shock - Somministrazione intravasale di mezzi di contrasto iodati (vedere paragrafo 4.4) - Allattamento **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** Non esiste esperienza clinica con pioglitazone in combinazione triplice con altri agenti anti-diabetici orali. *Acidosi lattica:* L'acidosi lattica è una complicanza metabolica molto rara, ma grave, che può verificarsi a causa dell'accumulo di metformina. I casi segnalati di acidosi lattica in pazienti in trattamento con metformina si sono verificati principalmente in pazienti diabetici con significativa insufficienza renale. L'incidenza di acidosi lattica può e deve essere ridotta anche verificando altri fattori di rischio associati come insufficiente controllo del diabete, chetosi, digiuno prolungato, eccessiva assunzione di alcol, insufficienza epatica e qualsiasi condizione associata con ipossia. *Diagnosi:* L'acidosi lattica è caratterizzata da dispnea acidosica, dolore addominale e ipotermia seguita da coma. I rilievi di laboratorio diagnostici sono un diminuito pH ematico, livelli di lattato plasmatico superiori a 5 mmoli/l, ed un aumento del gap anionico e del rapporto lattato/piruvato. Se si sospetta acidosi metabolica, il trattamento con il medicinale deve essere sospeso ed il paziente deve essere immediatamente ospedalizzato (vedere paragrafo 4.9). *Funzione renale:* Poiché la metformina è escreta dal rene, devono essere verificate con regolarità le concentrazioni della creatinina sierica: - almeno una volta all'anno in pazienti con normale funzione renale - almeno da due a quattro volte all'anno in pazienti con livelli di creatinina sierica ai limiti superiori della norma e nei pazienti anziani. Una diminuita funzione renale nei pazienti anziani è frequente e asintomatica. Si deve prestare particolare cautela in situazioni in cui la funzione renale può divenire insufficiente, per esempio quando si inizia una terapia antiipertensiva o una terapia diuretica e quando si inizia un trattamento con un FANS. *Ritenzione idrica e insufficienza cardiaca:* Pioglitazone può causare ritenzione idrica che può esacerbare o precipitare una insufficienza cardiaca. Quando vengono trattati pazienti che presentano almeno un fattore di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia (es. precedente infarto del miocardio o malattia coronarica sintomatica), i medici devono iniziare il trattamento con la più bassa dose disponibile e aumentare la dose gradualmente. I pazienti devono essere osservati relativamente a segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso o edema particolarmente quelli con una ridotta riserva cardiaca. Sono stati riportati durante la commercializzazione casi di insufficienza cardiaca quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. Poiché insulina e pioglitazone sono associati a ritenzione idrica, la somministrazione concomitante di insulina e Competact può aumentare il rischio di edema. Competact deve essere interrotto se si manifesta qualsiasi deterioramento dello stato cardiaco. Uno studio di outcome cardiovascolare di pioglitazone è stato effettuato in pazienti di età inferiore a 75 anni con diabete mellito di tipo 2 e preesistente malattia macrovascolare maggiore. Pioglitazone o placebo sono stati aggiunti alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso fino a 3,5 anni. Questo studio ha mostrato un aumento nelle segnalazioni di insufficienza cardiaca, tuttavia ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Si deve usare cautela in pazienti con età superiore ai 75 anni a causa della limitata esperienza in questo gruppo di pazienti. *Monitoraggio della funzionalità epatica:* Durante l'esperienza post-marketing, raramente è stata riportata disfunzione epatocellulare con pioglitazone (vedere paragrafo 4.8). Si raccomanda, quindi, che i pazienti trattati con Competact siano sottoposti a monitoraggio periodico degli enzimi epatici. Gli enzimi epatici devono essere controllati prima di iniziare la terapia con Competact in tutti i pazienti. La terapia con Competact non deve essere iniziata in pazienti con aumentati livelli basali degli enzimi epatici (ALT >2,5 volte il limite superiore della norma) o con qualsiasi evidenza di malattia epatica. Dopo l'inizio della terapia con Competact, si raccomanda di monitorare gli enzimi epatici periodicamente secondo necessità clinica. Se i livelli di ALT sono aumentati di 3 volte il limite superiore della norma durante la terapia con Competact, i livelli degli enzimi epatici devono essere rivalutati appena possibile. Se i livelli ALT rimangono >3 volte il limite superiore della norma, la terapia deve essere interrotta. Se qualche paziente manifesta sintomi che suggeriscono disfunzione epatica, che possono includere nausea inspiegabile, vomito, dolore addominale, affaticamento, anoressia e/o urine scure, devono essere controllati gli enzimi epatici. La decisione se continuare a trattare il paziente con Competact deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. Se si manifesta ittero, la terapia farmacologica deve essere interrotta. *Aumento di peso:* Negli studi clinici con pioglitazone si è evidenziato aumento di peso dose correlato, che può essere dovuto ad accumulo di adipe e in qualche caso associato a ritenzione idrica. In alcuni casi l'aumento di peso può essere un sintomo di insufficienza cardiaca, quindi il peso deve essere attentamente monitorato. *Ematologia:* È stata osservata una lieve riduzione dell'emoglobina media (riduzione relativa del 4%) e dell'ematocrito (riduzione relativa del 4,1%) durante la terapia con pioglitazone, consistente in emodiluizione. Modifiche simili sono state osservate in pazienti trattati con metformina (riduzione relativa dell'emoglobina 3-4% e dell'ematocrito 3,6–4,1%) in studi comparativi controllati con pioglitazone. *Ipoglicemia:* I pazienti che ricevono pioglitazone in duplice terapia orale con una sulfonilurea possono essere a rischio di ipoglicemia dose-correlata, e può essere necessaria una riduzione nella dose della sulfonilurea. *Disturbi visivi:* Sono stati riportati con i tiazolidinedioni, incluso pioglitazone, casi post-marketing di nuova insorgenza o peggioramento di edema maculare diabetico, con diminuzione della acuità visiva. Molti di questi pazienti hanno manifestato edema periferico concomitante. Non è chiaro se esista o meno un'associazione diretta tra pioglitazone ed edema maculare ma i medici devono fare attenzione alla possibilità di edema maculare se i pazienti riferiscono disturbi della acuità visiva; si deve considerare l'opportunità di una appropriata visita oftalmologica. *Chirurgia:* Poiché Competact contiene metformina cloridrato, il trattamento deve essere interrotto 48 ore prima di un intervento di chirurgia elettiva in anestesia generale e non deve normalmente essere ripreso prima delle 48 ore successive all'intervento. *Somministrazione di mezzi di contrasto iodati:* La somministrazione intravasale di mezzi di contrasto iodati in esami radiologici può portare ad insufficienza renale. Pertanto, a causa della presenza del principio attivo metformina, Competact deve essere interrotto prima, o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale (vedere paragrafo 4.5). *Sindrome dell'ovaio policistico:* Come conseguenza dell'aumentata azione dell'insulina, il trattamento con pioglitazone in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico può causare la ripresa dell'ovulazione. Queste pazienti possono essere a rischio di gravidanza. Le pazienti devono essere consapevoli del rischio di gravidanza e se una paziente desidera intraprendere una gravidanza o se interviene una gravidanza, il trattamento deve essere interrotto (vedere paragrafo 4.6). *Altro:* In un'analisi cumulativa degli eventi avversi di fratture ossee riportati da studi clinici randomizzati, controllati, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con farmaco di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni, è stata osservata un'aumentata incidenza di fratture ossee nelle donne. Sono state osservate fratture nel 2,6% delle donne trattate con pioglitazone rispetto all'1,7% di donne trattate con farmaco di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto al gruppo di confronto (1,5%). L'incidenza calcolata delle fratture è stata pari a 1,9 fratture per 100 pazienti-anno nelle donne trattate con pioglitazone e ad 1,1 fratture per 100 pazienti-anno nelle donne trattate con un farmaco di confronto. Pertanto l'aumento del rischio di fratture per le donne in questo set di dati relativamente a pioglitazone risulta essere di 0,8 fratture per 100 pazienti-anno. Nello studio sul rischio cardiovascolare PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%; 1,0 fratture per 100 pazienti-anno) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%; 0,5 fratture per 100 pazienti-anno) pazienti di sesso femminile trattate con farmaco di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con farmaco di confronto (2,1%). Il rischio di fratture deve essere preso in considerazione nella terapia a lungo termine nelle donne trattate con pioglitazone. Pioglitazone deve essere usato con cautela durante la somministrazione concomitante di inibitori (es. gemfibrozil) o induttori (es. rifampicina) del citocromo P450 2C8. Il controllo glicemico deve essere monitorato attentamente. Si devono considerare l'aggiustamento della dose di pioglitazone all'interno della posologia raccomandata o modifiche nel trattamento del diabete (vedere paragrafo 4.5) **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Non sono stati condotti studi formali di interazione con Competact. I dati seguenti riflettono le informazioni disponibili sui singoli principi attivi (pioglitazone e metformina). Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. Studi condotti nell'uomo suggeriscono che non vi sia induzione del principale citocromo inducibile P450, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi *in vitro* non hanno evidenziato alcuna inibizione di alcun sottotipo del citocromo P450. Non sono attese interazioni con farmaci metabolizzati da tali enzimi, ad es. contraccettivi orali, ciclosporina, calcio antagonisti e inibitori della HMGCoA reduttasi. La co-somministrazione di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) ha comportato un aumento di 3 volte dell'AUC di pioglitazone. Poiché è possibile un aumento degli eventi avversi dose-correlati, può essere necessario diminuire la dose di pioglitazone quando gemfibrozil è somministrato in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di pioglitazone con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha comportato una diminuzione del 54% dell'AUC di pioglitazone. Può essere necessario aumentare la dose di pioglitazone quando la rifampicina è somministrata in concomitanza. Si deve considerare un attento monitoraggio del controllo glicemico (vedere paragrafo 4.4). La presenza del principio attivo metformina in Competact è causa di aumentato rischio di acidosi lattica nell'intossicazione acuta da alcol (particolarmente nei casi di digiuno, malnutrizione o insufficienza epatica) (vedere paragrafo 4.4). Si deve evitare il consumo di alcol e di prodotti medicinali contenenti alcol. La somministrazione intravasale di mezzi di contrasto iodati in esami radiologici può portare ad insuf-

ficienza renale, con conseguente accumulo di metformina e rischio di acidosi lattica. Il trattamento con metformina deve essere interrotto prima o al momento dell'esecuzione dell'esame radiologico e non deve essere ripreso prima delle 48 ore successive, e solo dopo che la funzione renale sia stata rivalutata e riscontrata normale. I farmaci cationici che sono eliminati attraverso la secrezione tubulare renale (ad es. cimetidina) possono dare interazione con la metformina attraverso la competizione su sistemi tubulari renali di trasporto in comune. Uno studio condotto su sette volontari sani ha evidenziato che la cimetidina, somministrata alla dose di 400 mg due volte al giorno, ha aumentato l'esposizione sistemica alla metformina (AUC) del 50% e la C_{max} dell'81%. Quindi, si devono prendere in considerazione un attento monitoraggio del controllo glicemico, un aggiustamento della dose all'interno della posologia raccomandata e modifiche del trattamento diabetico quando vengono co-somministrati farmaci cationici che sono eliminati attraverso la secrezione tubulare renale. Associazioni di farmaci che richiedono precauzioni per l'uso I glucocorticoidi (somministrati per via sistemica che per vie locali), i beta-2-agonisti, e i diuretici possiedono attività iperglicemizzante intrinseca. Il paziente ne deve essere informato e deve essere effettuato con maggiore frequenza il controllo della glicemia, soprattutto all'inizio del trattamento. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione. Gli ACE-inibitori possono diminuire i livelli ematici di glucosio. Se necessario, il dosaggio del farmaco ipoglicemizzante deve essere aggiustato durante la terapia con l'altro prodotto medicinale assunto in concomitanza ed al momento della sua interruzione. **4.6 Gravidanza e allattamento** Per Competact non sono disponibili dati preclinici o clinici relativi all'esposizione al farmaco durante la gravidanza o l'allattamento. *Rischio correlato a pioglitazone:* Non ci sono dati adeguati sull'uomo provenienti dall'uso di pioglitazone in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali non hanno evidenziato effetti teratogeni, ma hanno mostrato fetotossicità correlata all'azione farmacologica (vedere paragrafo 5.3). *Rischio correlato a metformina:* Gli studi condotti sugli animali non hanno rivelato effetti teratogeni. Piccoli studi clinici non hanno rivelato che la metformina possa causare malformazioni. Comunque, Competact non deve essere usato in gravidanza o in donne in età fertile che non facciano uso di misure contraccettive. Se una paziente desidera iniziare una gravidanza oppure se la gravidanza si verifica, il trattamento con Competact deve essere interrotto. Sia pioglitazone che metformina sono stati ritrovati nel latte di ratti in allattamento. Non è noto se l'allattamento al seno possa esporre il neonato al prodotto medicinale. Quindi, Competact non deve essere somministrato in donne in allattamento (vedere paragrafo 4.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** Sono stati effettuati studi clinici con Competact compresse con la co-somministrazione di pioglitazone e metformina (vedere paragrafo 5.1). È stata dimostrata anche la bioequivalenza di Competact con la somministrazione concomitante di pioglitazone e metformina (vedere paragrafo 5.2). Le reazioni avverse riportate in misura maggiore (>0,5%) rispetto al placebo e in più di un caso isolato in pazienti che ricevevano pioglitazone in combinazione con metformina in studi in doppio-cieco sono sotto elencate secondo la terminologia MedDRA per classe sistemica organica e frequenza assoluta. Le frequenze sono definite come: comune (>1/100, <1/10); non comune (>1/1.000, <1/100); raro (>1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000), comprese segnalazioni isolate, non noto (la frequenza non può esssere definita dai dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. **PIOGLITAZONE IN TERAPIA DI COMBINAZIONE CON METFORMINA** *Disturbi del sistema ematico e linfatico* Comune: anemia *Disturbi dell'occhio* Comune: disturbi visivi *Disturbi gastrointestinali* Non comune: flatulenza *Accertamenti* Comune: aumento di peso *Disturbi del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo* Comune: artralgia *Disturbi del sistema nervoso* Comune: cefalea *Disturbi renali e del sistema urinario* Comune: ematuria *Disturbi del sistema riproduttivo e del seno* Comune: disfunzione erettile In studi clinici controllati con farmaco attivo è stato riportato edema nel 6,3% dei pazienti trattati con metformina e pioglitazone, laddove l'aggiunta di sulfonilurea al trattamento con metformina ha determinato edema nel 2,2% dei pazienti. L'entità di edema è stata generalmente da lieve a moderata e di solito non ha richiesto l'interruzione del trattamento. In studi controllati con farmaco attivo l'aumento di peso medio con pioglitazone somministrato per un anno in monoterapia è stato di 2-3 kg. In studi di combinazione, il trattamento con pioglitazone aggiunto a metformina per un anno ha determinato un aumento medio di peso di 1,5 kg. Disturbi visivi sono stati riportati principalmente all'inizio del trattamento e sono correlati alle modifiche del glucosio ematico dovute ad un'alterazione temporanea nella turgidità e nell'indice di rifrazione del cristallino come osservato con altri agenti ipoglicemizzanti. Negli studi clinici con pioglitazone, l'incidenza dell'aumento dell'ALT di 3 volte i limiti superiori della norma è stata uguale al placebo ma inferiore a quella osservata nei gruppi di confronto trattati con metformina o sulfonilurea. I livelli medi degli enzimi epatici sono diminuiti con il trattamento con pioglitazone. Nell'esperienza post-marketing si sono manifestati rari casi di aumento degli enzimi epatici e di disfunzione epatocellulare. Sebbene in casi molto rari siano stati riportati eventi fatali, la relazione causale non è stata stabilita. In studi clinici controllati l'incidenza di segnalazioni di insufficienza cardiaca riportata con il trattamento con pioglitazone è stata la stessa osservata nei gruppi trattati con placebo, metformina e sulfonilurea, ma era aumentata quando pioglitazone è stato utilizzato in terapia di combinazione con insulina. In uno studio di outcome su pazienti con malattia macrovascolare maggiore preesistente, l'incidenza di insufficienza cardiaca grave è stata dell'1,6% più alta con pioglitazone che con placebo, quando aggiunti ad una terapia che includeva insulina. Tuttavia, ciò non ha comportato un aumento nella mortalità in questo studio. Raramente è stata riportata insufficienza cardiaca durante la commercializzazione di pioglitazone, ma più frequentemente quando pioglitazone è stato usato in combinazione con insulina o in pazienti con storia di insufficienza cardiaca. Informazioni aggiuntive circa i singoli principi attivi contenuti nella combinazione fissa *Pioglitazone* In studi clinici con pioglitazone in doppio cieco controllati verso placebo si sono manifestate frequenti infezioni del tratto respiratorio superiore ed ipoestesia; sinusite ed insonnia si sono manifestate non frequentemente. DATI POST-MARKETING Disturbi visivi: Edema maculare: non noto *Metformina Disturbi del metabolismo e della nutrizione:* Molto rara: diminuzione dell'assorbimento della vitamina B12 con diminuzione dei livelli sierici durante l'uso a lungo termine della metformina. Si raccomanda di prendere in considerazione tale eziologia se un paziente presenta anemia megaloplastica. Molto rara: acidosi lattica (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego). *Disturbi del sistema nervoso:* Comune: disturbi del gusto *Disturbi gastrointestinali:* Molto comuni: disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito, diarrea, dolore addominale e perdita dell'appetito. Questi effetti indesiderati si verificano più frequentemente all'inizio della terapia e si risolvono spontaneamente nella maggior parte dei casi. *Disturbi epatobiliari:* Casi isolati: anomalie dei test di funzionalità epatica o epatite che si risolvono con l'interruzione del trattamento con metformina. *Disturbi della pelle e del tessuto sottocutaneo:* Molto rari: reazioni della pelle quali eritema, prurito, orticaria. È stata condotta un'analisi cumulativa degli eventi avversi di fratture ossee riportati da studi clinici randomizzati, controllati verso farmaco di confronto, in doppio cieco in oltre 8.100 pazienti trattati con pioglitazone e 7.400 trattati con farmaco di confronto per un periodo superiore ai 3,5 anni. Un'incidenza più elevata di fratture è stata osservata nelle donne trattate con pioglitazone (2,6%) rispetto a quelle trattate con farmaco di confronto (1,7%). Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,3%) rispetto a quelli trattati con farmaco di confronto (1,5%). Nello studio PROactive, della durata di 3,5 anni, 44/870 (5,1%) pazienti di sesso femminile trattate con pioglitazone sono andate incontro a fratture rispetto a 23/905 (2,5%) pazienti di sesso femminile trattate con farmaco di confronto. Non è stato osservato alcun aumento dell'incidenza di fratture negli uomini trattati con pioglitazone (1,7%) rispetto a quelli trattati con farmaco di confronto (2,1%). **4.9 Sovradosaggio** Non sono disponibili dati relativi al sovradosaggio con Competact. Alcuni pazienti hanno assunto pioglitazone ad una dose più alta della dose massima raccomandata di 45 mg al giorno. La dose massima riportata di 120 mg/die per quattro giorni e successivamente 180 mg/die per sette giorni non è stata associata ad alcun sintomo. Un ingente sovradosaggio di metformina (o rischi coesistenti di acidosi lattica) può portare ad acidosi lattica che costituisce una condizione medica di emergenza e deve essere trattata in ospedale. Il metodo più efficace di rimuovere il lattato e la metformina è l'emodialisi. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE 5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: associazioni di farmaci ipoglicemizzanti orali; codice ATC: A10BD05 Competact è una combinazione di due agenti ipoglicemizzanti con meccanismo di azione complementare finalizzata a migliorare il controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2: pioglitazone, un componente della classe dei tiazolidinedioni e metformina cloridrato, un componente della classe delle biguanidi. I tiazolidinedioni agiscono principalmente riducendo l'insulino-resistenza e le biguanidi agiscono principalmente riducendo la produzione endogena di glucosio da parte del fegato. *Combinazione di pioglitazone e metformina* In uno studio randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli sono state valutate la combinazione a dose fissa di pioglitazone 15 mg/metformina 850 mg BID (N=201), pioglitazone 15 mg BID (N=189), e metformina 850 mg BID (N=210), in pazienti con diabete mellito di tipo 2, con valori medi al basale di HbA_{1c} di 9,5%. Tutti i precedenti trattamenti anti-diabete sono stati interrotti 12 settimane prima delle valutazioni al basale. Dopo 24 settimane di trattamento, la variazione media rispetto al basale dell'HbA_{1c}, endopoint primario, è stata di -1,83% nel gruppo trattato con la combinazione rispetto a -0,96% nel gruppo trattato con pioglitazone (p<0,0001) e -0,99% nel gruppo trattato con metformina (p<0,0001). Il profilo di sicurezza osservato nello studio ha riflettuto le reazioni avverse note già osservate con i singoli medicinali e non ha evidenziato alcun nuovo problema di sicurezza. *Pioglitazone* Gli effetti di pioglitazone possono essere mediati da una riduzione dell'insulino-resistenza. Pioglitazone sembra agire mediante l'attivazione di specifici recettori nel nucleo (recettore gamma attivato di proliferazione dei perossisomi) che porta ad un aumento della sensibilità insulinica del fegato, dei grassi e delle cellule muscolo scheletriche negli animali. Il trattamento con pioglitazone ha dimostrato di ridurre la produzione di glucosio epatico e di aumentare la disponibilità di glucosio periferico in caso di insulino-resistenza. Viene migliorato il controllo della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete mellito di tipo 2. Tale migliore controllo della glicemia è associato ad una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di insulina sia a digiuno che post-prandiale. Uno studio clinico condotto con pioglitazone vs gliclazide in monoterapia è stato prolungato a due anni per valutare il tempo al fallimento del trattamento (definito come HbA_{1c} ≥ 8,0% dopo i primi sei mesi di terapia). L'analisi di Kaplan-Meier ha mostrato un tempo al fallimento del trattamento inferiore nei pazienti trattati con gliclazide, rispetto a quelli trattati con pioglitazone. A due anni, il controllo glicemico (definito come HbA_{1c}<8,0%) si è mantenuto nel 69% dei pazienti trattati con pioglitazone, in confronto al 50% dei pazienti trattati con gliclazide. In uno studio a due anni di terapia combinata che ha confrontato pioglitazone con gliclazide quando aggiunto a metformina, il controllo glicemico misurato come variazione media rispetto al basale HbA_{1c} è stato simile fra i gruppi di trattamento dopo un anno. La percentuale di deterioramento dell'HbA_{1c} durante il secondo anno è stata inferiore con pioglitazone rispetto a gliclazide. In uno studio controllato verso placebo, i pazienti con inadeguato controllo glicemico nonostante un periodo di 3 mesi di terapia ottimizzata con insulina sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo per 12 mesi. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto una riduzione media di HbA_{1c} di 0,45% rispetto a quelli che hanno continuato la terapia con la sola insulina, e una riduzione della dose di insulina nel gruppo trattato con pioglitazone. L'analisi HOMA mostra che pioglitazone migliora la funzione delle cellule beta così come aumenta la sensitività all'insulina. Studi clinici della durata di due anni hanno mostrato il mantenimento di questo effetto. In studi clinici della durata di un anno, pioglitazone ha costantemente causato una riduzione statisticamente significativa del rapporto albumina/creatinina rispetto al basale. L'effetto di pioglitazone (monoterapia 45 mg *vs* placebo) è stato valutato in un piccolo studio a 18 settimane, in pazienti con diabete di tipo 2. Pioglitazone era associato ad un significativo aumento di peso. Il grasso viscerale era significativamente diminuito, mentre c'era stato un aumento della massa grassa extra-addominale. Tali modifiche nella distribuzione del grasso corporeo con pioglitazone sono state accompagnate da un aumento nella sensibilità all'insulina. Nella maggior parte degli studi clinici, sono stati osservati riduzione dei livelli totali plasmatici dei trigliceridi e degli acidi grassi liberi e aumento dei livelli di colesterolo HDL rispetto al placebo, con aumenti piccoli ma non clinicamente significativi dei livelli di colesterolo LDL. In studi clinici della durata di due anni, pioglitazone ha ridotto i trigliceridi plasmatici totali e gli acidi grassi liberi, e ha aumentato i livelli di colesterolo HDL rispetto a placebo, metformina e gliclazide. Pioglitazone non ha causato aumenti statisticamente significativi nei livelli di colesterolo LDL in confronto al placebo, mentre si sono osservate riduzioni con metformina e gliclazide. In uno studio a 20 settimane, oltre a ridurre i trigliceridi a digiuno, pioglitazone ha ridotto l'ipertrigliceridemia post-

prandiale con un effetto sui trigliceridi sia assorbiti sia sintetizzati a livello epatico. Questi effetti sono stati indipendenti dagli effetti di pioglitazone sulla glicemia e sono stati diversi in modo statisticamente significativo rispetto a glibenclamide. Nel PROactive, uno studio di outcome cardiovascolare, 5238 pazienti con diabete mellito di tipo 2 e malattia macrovascolare maggiore pre-esistente, sono stati randomizzati a pioglitazone o placebo in aggiunta alla terapia antidiabetica e cardiovascolare in corso, sino a 3,5 anni. La popolazione in studio aveva un'età media di 62 anni; la durata media del diabete era di 9,5 anni. Circa un terzo dei pazienti stava assumendo insulina in combinazione con metformina e/o una sulfonilurea. Per essere elegibili, i pazienti dovevano aver avuto una o più delle seguenti condizioni: infarto del miocardio, ictus, intervento cardiaco percutaneo o innesto di bypass coronarico, sindrome coronarica acuta, malattia coronarica, o arteriopatia ostruttiva periferica. Quasi la metà dei pazienti aveva un precedente infarto del miocardio e approssimativamente il 20% aveva avuto un ictus. Circa metà della popolazione in studio aveva all'anamnesi cardiovascolare almeno due dei criteri di inclusione. Quasi tutti i soggetti (95%) stavano assumendo farmaci cardiovascolari (beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'Angiotensina II, Ca-antagonisti, nitrati, diuretici, aspirina, statine, fibrati). Sebbene lo studio non abbia raggiunto l'endpoint primario, che era un endpoint composito di mortalità per tutte le cause, infarto non fatale del miocardio, ictus, sindrome coronarica acuta, amputazione maggiore della gamba, rivascolarizzazione coronarica e della gamba, i risultati suggeriscono che non ci sono problemi cardiovascolari a lungo termine con l'uso di pioglitazone. Comunque, le incidenze di edema, aumento di peso ed insufficienza cardiaca erano aumentate. Non è stato osservato alcun aumento nella mortalità a causa di insufficienza cardiaca. *Metformina* La metformina è una biguanide con effetti ipoglicemizzanti, che riduce sia la glicemia a digiuno che postprandiale. Non stimola la secrezione di insulina per cui non induce ipoglicemia. La metformina può agire mediante tre meccanismi: - riducendo la produzione di glucosio epatico mediante inibizione della gluconeogenesi e della glicogenolisi - nel muscolo, aumentando moderatamente la sensibilità all'insulina, migliorando l'uptake e l'utilizzo periferico del glucosio - ritardando l'assorbimento intestinale del glucosio. La metformina stimola la sintesi intracellulare di glicogeno agendo sulla glicogeno-sintetasi. La metformina aumenta la capacità di trasposto di specifici tipi di trasportatori di membrana del glucosio (GLUT-1 e GLUT-4). Nell'uomo, indipendentemente dalla sua azione sulla glicemia, la metformina ha effetti favorevoli sul metabolismo lipidico. Ciò è stato dimostrato a dosi terapeutiche in studi clinici controllati a medio o lungo termine: la metformina riduce i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi. Lo studio prospettico randomizzato (UKPDS) ha stabilito il beneficio a lungo termine del controllo intensivo della glicemia nel diabete di tipo 2. L'analisi dei risultati dei pazienti in sovrappeso trattati con metformina dopo fallimento della sola dieta ha dimostrato: - una riduzione significativa del rischio assoluto di qualsiasi complicanza correlata al diabete nel gruppo con metformina (29,8 eventi/1.000 anni-paziente) rispetto al gruppo con sola dieta (43,3 eventi/1.000 anni-paziente) p=0,0023, e rispetto alla combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina (40,1 eventi/1.000 anni-paziente) p=0,0034 - una riduzione significativa del rischio assoluto di mortalità correlata al diabete: metformina 7,5 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 12,7 eventi/1.000 anni-paziente p=0,017 - una riduzione significativa del rischio assoluto per mortalità totale: metformina 13,5 eventi/1.000 anni-paziente rispetto alla sola dieta 20,6 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,011) e rispetto alla combinazione dei gruppi in monoterapia con sulfanilurea e insulina 18,9 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,021) - una riduzione significativa del rischio assoluto di infarto del miocardio: metformina 11 eventi/1.000 anni-paziente, sola dieta 18 eventi/1.000 anni-paziente (p=0,01). **5.2 Proprietà farmacocinetiche** *Competact* Studi di bioequivalenza su volontari sani hanno dimostrato che Competact è bioequivalente alla somministrazione estemporanea di pioglitazone e metformina. Il cibo non ha avuto effetti sull'AUC e la C_{max} di pioglitazone quando Competact è stato somministrato a volontari sani. Comunque, nel caso di metformina, a stomaco pieno, la AUC e la C_{max} medie sono state più basse (13% e 28% rispettivamente). Il T_{max} è stato ritardato dal cibo approssimativamente di 1,9 ore per pioglitazone e 0,8 ore per metformina. I dati seguenti riflettono le proprietà farmacocinetiche dei singoli principi attivi di Competact. *Pioglitazone Assorbimento*: Dopo la somministrazione orale, pioglitazone viene assorbito rapidamente e i picchi delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone immodificato generalmente si ottengono a 2 ore dalla somministrazione. Aumenti proporzionali della concentrazione plasmatica sono stati osservati per dosi da 2 a 60 mg. Lo steady-state si raggiunge dopo 4-7 giorni di somministrazione. Dosaggi ripetuti non si traducono in accumulo del farmaco o di metaboliti. L'assorbimento non è influenzato dall'assunzione di cibo. La biodisponibilità assoluta è superiore all'80%. *Distribuzione:* Il volume di distribuzione stimato nell'uomo è di 0,25 l/kg. Pioglitazone e tutti i metaboliti attivi si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (>99%). *Metabolismo:* Pioglitazone viene ampiamente metabolizzato dal fegato mediante idrossilazione dei gruppi metilenici alifatici. Questo avviene soprattutto mediante il citocromo P450 2C8 sebbene altre isoforme possano essere coinvolte in minor grado. Tre dei sei metaboliti identificati sono attivi (M-II, M-III e M-IV). Quando sono presi in considerazione l'attività, le concentrazioni e il legame alle proteine, pioglitazone ed il metabolita M-III contribuiscono ugualmente all'efficacia. Su questa base il contributo di M-IV all'efficacia è approssimativamente tre volte quello di pioglitazone, mentre è minima l'efficacia relativa di M-II. Studi *in vitro* non hanno evidenziato che pioglitazone inibisca alcun sottotipo di citocromo P450. Non c'è nessuna induzione dei principali isoenzimi inducibili del P450 nell'uomo, 1A, 2C8/9 e 3A4. Studi di interazione hanno dimostrato che pioglitazone non ha alcun effetto rilevante né sulla farmacocinetica né sulla farmacodinamica di digossina, warfarin, fenprocumone e metformina. La somministrazione concomitante di pioglitazone con gemfibrozil (un inibitore del citocromo P450 2C8) o con rifampicina (un induttore del citocromo P450 2C8) ha causato un aumento o una diminuzione, rispettivamente, delle concentrazioni plasmatiche di pioglitazone (vedere paragrafo 4.5). *Eliminazione:* Dopo la somministrazione orale di pioglitazone radiomarcato nell'uomo, la quota principale di sostanza marcata è stata recuperata nelle feci (55%) e una minore quantità nelle urine (45%). Negli animali, solamente una piccola quantità di pioglitazone immodificato può essere rilevata nelle urine o nelle feci. Nell'uomo l'emivita media di eliminazione plasmatica è di 5-6 ore per pioglitazone immodificato, e di 16-23 ore per i suoi metaboliti attivi totali. *Anziani:* La farmacocinetica allo steady-state è simile in pazienti con età uguale o superiore a 65 anni ed in soggetti giovani. *Pazienti con insufficienza renale:* Nei pazienti con insufficienza renale, le concentrazioni plasmatiche di pioglitazone e dei suoi metaboliti sono inferiori a quelle osservate in soggetti con funzionalità renale normale, ma con una clearance orale simile per quanto riguarda il farmaco originale. Quindi la concentrazione di pioglitazone libero (non legato) risulta immodificata. *Pazienti con insufficienza epatica:* La concentrazione plasmatica totale di pioglitazone risulta immodificata, ma con un aumentato volume di distribuzione. Di conseguenza la clearance intrinseca è ridotta, associata ad una più elevata frazione di pioglitazone non legato. *Metformina Assorbimento:* Dopo assunzione di una dose orale di metformina, il T_{max} viene raggiunto in 2,5 ore. La biodisponibilità assoluta di una compressa da 500 mg è circa del 50-60% nei soggetti sani. Dopo assunzione di una dose orale, la frazione non assorbita ritrovata nelle feci risulta del 20-30%. Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di metformina è saturabile ed incompleto. Si presume che la cinetica di assorbimento della metformina sia non lineare. Alle dosi e secondo la posologia normali di metformina, le concentrazioni plasmatiche dello steady state sono raggiunte entro 24–48 ore e sono generalmente inferiori a 1 µg/ml. Negli studi clinici controllati, i livelli plasmatici massimi di metformina (C_{max}) non hanno superato 4 µg/ml, anche alle dosi massime. Il cibo diminuisce il grado di assorbimento di metformina e lo ritarda leggermente. A seguito della somministrazione della dose di 850 mg, si sono osservati una riduzione del 40% della concentrazione plasmatica al picco, una diminuzione del 25% dell'AUC ed un aumento di 35 min del tempo al picco della concentrazione plasmatica. La rilevanza clinica di questa diminuzione non è nota. *Distribuzione:* Il legame alle proteine plasmatiche è trascurabile. La metformina si distribuisce negli eritrociti. Il picco ematico è inferiore a quello plasmatico e si manifesta approssimativamente nello stesso momento. I globuli rossi rappresentano molto probabilmente un compartimento di distribuzione secondario. Il Vd medio è risultato variabile tra 63-276 litri. *Metabolismo:* La metformina è escreta immodificata nelle urine. Nell'uomo non sono stati identificati metaboliti. *Eliminazione:* La clearance renale di metformina è > 400 ml/min, il che indica che metformina viene eliminata per filtrazione glomerulare e secrezione tubulare. Dopo somministrazione di una dose orale, l'emivita di eliminazione terminale apparente è approssimativamente di 6,5 ore. Quando la funzione renale è compromessa, la clearance renale è diminuita in proporzione a quella della creatinina e quindi l'emivita di eliminazione è prolungata con conseguente aumento dei livelli di metformina nel plasma. **5.3 Dati preclinici di sicurezza** Non sono stati eseguiti studi sugli animali con i principi attivi combinati presenti in Competact. I dati di seguito riportati sono i risultati degli studi effettuati con pioglitazone o metformina separatamente. *Pioglitazone:* In studi tossicologici, l'espansione del volume plasmatico con emodiluizione, anemia e ipertrofia cardiaca eccentrica reversibile si è manifestata in maniera consistente dopo somministrazioni ripetute in topi, ratti, cani e scimmie. Inoltre, sono stati osservati un aumentato deposito ed infiltrazione di grassi. Questi risultati sono stati osservati tra le specie a concentrazioni plasmatiche ≤4 volte l'esposizione clinica. La ridotta crescita fetale si è manifestata negli studi con pioglitazone negli animali. Questo è attribuibile all'azione di pioglitazone nel diminuire l'iperinsulinemia materna e all'aumentata insulino-resistenza che insorge durante la gravidanza riducendo così la disponibilità di substrati metabolici per la crescita fetale. Pioglitazone è risultato privo di potenziale genotossico in una serie completa di esami per la genotossicità eseguiti *in vivo* ed *in vitro*. In ratti trattati con pioglitazone per periodi fino a 2 anni è stata osservata una aumentata incidenza di iperplasia (maschi e femmine) e tumori (maschi) dell'epitelio della vescica urinaria. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta. Non vi è stata alcuna risposta tumorigenica in topi di entrambi i sessi. Non è stata osservata iperplasia della vescica urinaria in cani o in scimmie trattati fino a 12 mesi. In un modello animale di poliposi adenomatosa familiare (FAP), il trattamento con altri due tiazolidinedioni ha aumentato la molteplicità del tumore nel colon. La rilevanza di questo risultato è sconosciuta. *Metformina:* I dati preclinici su metformina non rivelano particolare rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** *Nucleo della compressa:* Cellulosa microcristallina, Povidone (K30), Croscarmellosa sodica, Magnesio stearato. *Film di rivestimento:* Ipromellosa, Macrogol 8000, Talco, Titanio diossido. **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna speciale precauzione per la conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister in alluminio/alluminio in confezioni da 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 180 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd. 61 Aldwych, London WC2B 4AE, Regno Unito **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE (DELLE AUTORIZZAZIONI) ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/06/354/001-9 **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** 28 luglio 2006 **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Agosto 2009

Medicinale soggetto a prescrizione medica - Classe A-PHT - Prezzo € 56,24

Bibliografia

1. Tan MH. Comparison of Pioglitazone and Gliclazide in Sustaining Glycemic Control over 2 years in Patients with Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2005; vol.28,n.3.
2. Charbonnel B, Schernthaner T, Brunetti P et al. Long-term efficacy and tolerability of add-on pioglitazone therapy to failing monotherapy compared with addition of gliclazide or metformin in patients with type 2 diabetes. Diabetologia 2005;48(6):1093-104.
3. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular events): a randomised controlled trial. Lancet 2005;366:1279-89.